

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関
国際事務局(43)国際公開日
2003年3月27日 (27.03.2003)

PCT

(10)国際公開番号
WO 03/024942 A1

(51)国際特許分類: C07D 277/04, 417/12, 417/14, A61K 31/4439, 31/496, 31/454, A61P 3/04, 3/10, 43/00

(21)国際出願番号: PCT/JP02/09419

(22)国際出願日: 2002年9月13日 (13.09.2002)

(25)国際出願の言語: 日本語

(26)国際公開の言語: 日本語

(30)優先権データ:
特願2001-279084 2001年9月14日 (14.09.2001) JP
特願2001-304650 2001年9月28日 (28.09.2001) JP(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 三菱
ウェルファーマ株式会社 (MITSUBISHI PHARMA
CORPORATION) [JP/JP]; 〒541-0046 大阪府 大阪市
中央区平野町二丁目6番9号 Osaka (JP).

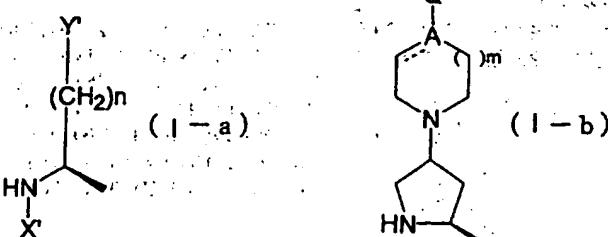
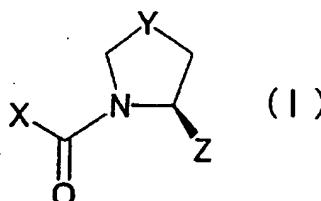
(72)発明者; および

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 坂下 弘
(SAKASHITA,Hiroshi) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号 三菱ウェル
ファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP). 吉田 知
弘 (YOSHIDA,Tomohiro) [JP/JP]; 〒103-8405 東京
都 中央区日本橋本町二丁目2番6号 三菱ウェル
ファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP). 北嶋 浩
(KITAJIMA,Hiroshi) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都
中央区日本橋本町二丁目2番6号 三菱ウェル
ファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP). 竹内 昌
弘 (TAKEUCHI,Masahiro) [JP/JP]; 〒103-8405 東京
都 中央区日本橋本町二丁目2番6号 三菱ウェル
ファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP). 田中
善仁 (TANAKA,Yoshihito) [JP/JP]; 〒103-8405 東京
都 中央区日本橋本町二丁目2番6号 三菱ウェル
ファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP). 林 義治
(HAYASHI,Yoshiharu) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都 中
央区日本橋本町二丁目2番6号 三菱ウェルファー
マ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP). 芳村
琢也 (YOSHIMURA,Takuya) [JP/JP]; 〒631-0801 奈
良県奈良市左京1丁目2-66 Nara (JP). 赤星 文
彦 (AKAHOSHI,Fumihiko) [JP/JP]; 〒103-8405 東京
都 中央区日本橋本町二丁目2番6号 三菱ウェル
ファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP). 林 義治
(HAYASHI,Yoshiharu) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都 中
央区日本橋本町二丁目2番6号 三菱ウェルファー
マ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP).

[競業有]

(54) Title: THIAZOLIDINE DERIVATIVE AND MEDICINAL USE THEREOF

(54)発明の名称: チアゾリジン誘導体およびその医薬用途



(57) Abstract: A thiazolidine derivative represented by the general formula (I) [wherein X represents a substituent represented by the formula (I-a) or (I-b) (wherein m is 1 or 2; n is an integer of 1 to 5; X' represents hydrogen, etc.; Y' represents arylamino, heterocycle, etc.; A represents carbon or nitrogen; and Q represents aryl, etc.); Y represents methylene, sulfur, etc.; and Z represents hydrogen or cyano] and a pharmaceutically acceptable salt of the derivative. They have potent DPP-IV inhibitory activity and can hence be provided as, e.g. a preventive/remedy for diabetes or preventive/remedy for obesity.

[競業有]

WO 03/024942 A1

BEST AVAILABLE COPY



(74) 代理人: 高島一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044
大阪府大阪市中央区伏見町四丁目2番14号藤村
大和生命ビル, Osaka (JP).

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

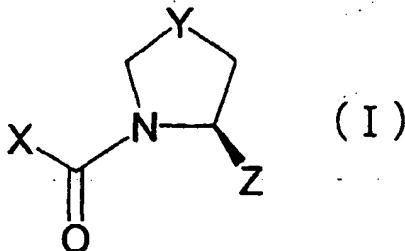
(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ
特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特
許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

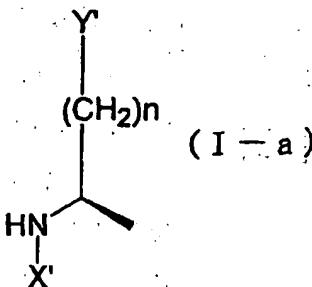
2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイドスノート」を参照。

(57) 要約:

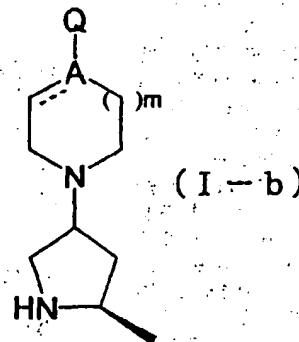
一般式(I):



[式中、Xは下式



又は



[式中、mは1又は2の整数を示し、nは1~5までの整数を示す]

X'は水素原子等を示し、Y'はアリール置換アミノ基、ヘテロサイクル等を示し、Aは炭素原子又は窒素原子を示し、Qはアリール等を示す]から選ばれる置換基であり、

Yはメチレン、硫黄原子等を示し、Zは水素原子又はシアノを示す]で表されるチアゾリジン誘導体およびその医薬上許容される塩は強力なDPP-IV阻害活性を示すことから、糖尿病の予防、治療剤または肥満の予防、治療剤等として提供することができる。

明細書

チアゾリジン誘導体およびその医薬用途

技術分野

本発明は、ジペプチジルペプチダーゼ IV (DPP-IV) 阻害作用を示し、
 5 DPP-IVが関与する疾患、特に、糖尿病又は肥満等の治療又は予防に有用な
 チアゾリジン誘導体又はその塩に関する。

背景技術

DPP-IVはN末端から2番目にプロリン（アラニン、ヒドロキシプロリンでもよい）を有するアミノ酸配列を認識し、ジペプチドXaa-Proを産生するセリンプロテアーゼである（Xaaは任意のアミノ酸、ProはL-プロリンを示す）。DPP-IVは、哺乳動物組織中に広く分布し、特に血液、腎臓、腸管上皮及び胎盤に存在することが知られている。

哺乳動物におけるDPP-IVの生理学的役割は完全には解明されていないが、
 神経ペプチドの分解〔ヘイマン (Heymann) 等、FEBSレターズ (FE
 15 BS Letters)、第91巻、360-364頁 (1978)〕、T細胞の活性化〔ショーン (Schon) 等、バイオメディカ・バイオキミカ・アクタ (Biomedica Biochimica Acta)、第44巻、K9-K15頁 (1985)〕、転移性腫瘍細胞の内皮への接着〔ジョンソン (Johnson) 等、ジャーナル・オブ・セル・バイオロジー (Journal of Cell Biology)、第121巻、1423-1432頁 (1993)〕、HIVウイルスのリンパ球への侵入〔カレバウト (Callebaut) 等、サイエンス (Science)、第262巻、2045-2050頁 (1993)〕等の広範囲にわたる生体機能に関与することが明らかにされつつある。なかでも、強力なインスリン分泌能を有し、食後の血糖値調節を担う生体内物質グルカゴン様ペプチド (GLP-1) を不活性化する酵素としてのDPP-IVの役割が注目されている〔デアコン (Deacon) 等、ジャーナル・オブ・クリニカル・エンドocrinology・アンド・メタボリズム (Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism)、第80巻、952-957頁 (1995)〕。

GLP-1は生体内においては数分で代謝されることが知られている。その中でも特にDPP-IVによる代謝は重要であり、GLP-1を速やかに切断して不活性型GLP-1を産生する〔デアコン(Deacon)等、American Journal of Physiology)、第271巻、E458-E464頁(1996)〕。
 加えて、この不活性型GLP-1がGLP-1レセプターに対し拮抗作用することから、GLP-1の生理的作用がさらに減弱化すると考えられている〔ヌーゼン(Knudsen)等、European Journal of Pharmacology)、第318巻、429-435頁(1996)〕。したがって、DPP-IV阻害によりGLP-1の分解を抑制する方法はGLP-1作用増強のアプローチとして最良と考えられる。すなわち、DPP-IV阻害薬はインスリン非依存型糖尿病(2型糖尿病)患者にとって、遷延性低血糖などの副作用を伴わずに食後高血糖を是正するための優れた治療方法になり得るものと期待されている。

DPP-IV阻害薬に関する特許出願には以下のようなものがある。

特表平9-509921号公報には1-[N-ε-(ヒドロキシスクシニル)-L-リジル]ピロリジンが開示されている。このL-リジン部分はアシル置換体に限定されている。

特表平9-509921号公報には(S)-2-シアノ-1-L-プロリンピロリジン誘導体が開示されている。これにおいて開示された化合物のL-プロリジン部分に相当するL-α-アミノ酸は疎水性側鎖を有する事を特徴とする。

また、WO99/61431公報には天然アミノ酸とチアゾリジン又はピロリジンからなる化合物がDPP-IV阻害作用を示すことが記載されている。

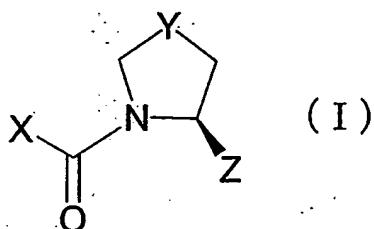
現在までに多くのDPP-IV阻害薬が報告されているが〔オウガスチンス(Augustyns)等、カレント・メディシナル・ケミストリー(Current Medicinal Chemistry)、第6巻、311-327頁(1999)〕、いずれの化合物も、阻害活性、生体内における安定性及び安全性が十分とは言えず、医薬品として満足出来るものではない。したがって、DPP-IV阻害作用による治療効果を有し、医薬品として満足できる化合物の開

発が望まれている。

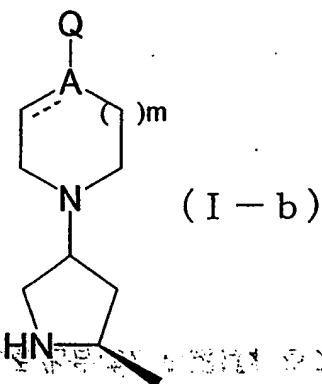
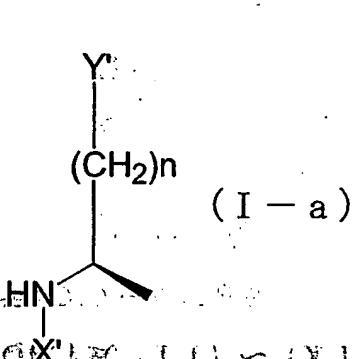
発明の開示

本発明者らは、上記の点に鑑み新規D P P - I V阻害薬の開発を目的とし鋭意検討を行った。その結果、本発明者らは、側鎖に親水性のアミノ基を導入したチ
5 アゾリジン誘導体およびプロリンの γ 位に置換基を導入した誘導体が強力なD P
P - I V阻害作用を有する事を見出し、さらに安定性を高めて本発明を完成了。
すなわち、本発明は以下の化合物に関する。

[1] 一般式 (I) :



[式中、Xは下式]



又は

10 式中の m は 1 又は 2 の整数を示し、

n は1～5までの整数を示し、

X' は水素原子又は置換基を有してもよいアルキルを示し、

Y^+ は $-\text{NR}^1\text{R}^2$ (R^1 は置換基を有してもよいアリール又は置換基を有してもよいヘテロアリールを示し、 R^2 は水素原子、置換基を有してもよいアルキル、

15 置換基を有してもよいアリール、置換基を有してもよいアリールアルキル、置換基を有してもよいヘテロアリール又は置換基を有してもよいヘテロアリールアルキルを示すか、又は互いに結合して、炭素及び少なくとも1個の窒素を有しさらに他のヘテロ原子を有していてもよく、かつ置換基を有してもよいヘテロサイク

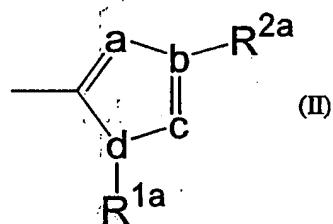
ルを形成してもよく、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が置換又は縮合していてもよい。) を示し、

14 は、単結合又は二重結合を示し、基部はアリール又はヘテロアリールである。Aは炭素原子又は窒素原子を示し、

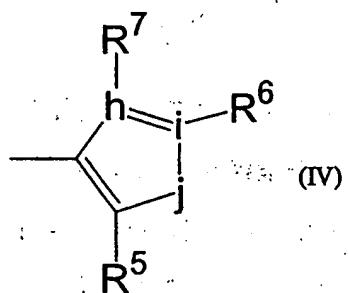
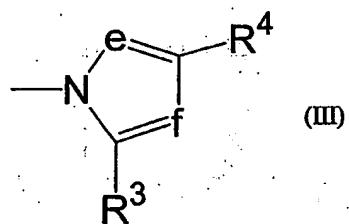
5 ただし、i) Aが炭素原子を示す場合、Aは水酸基、カルボキシ又はアルゴキシカルボニルで置換されてもよく、ii) Aが窒素原子を示す場合、

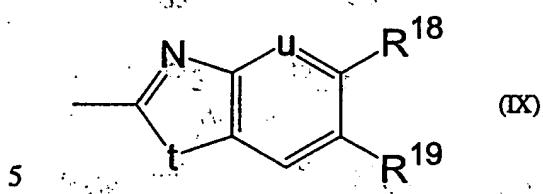
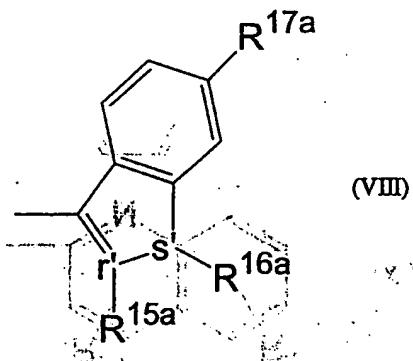
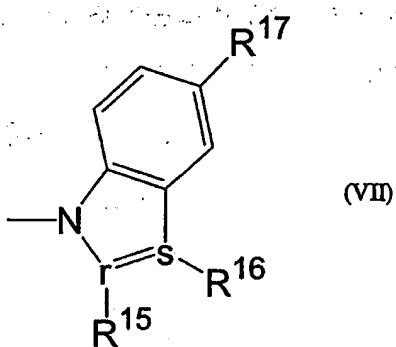
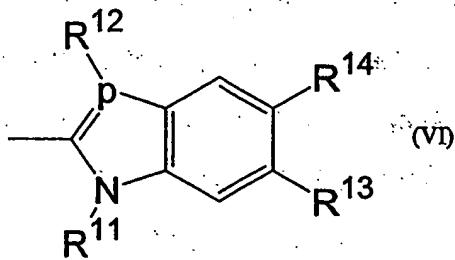
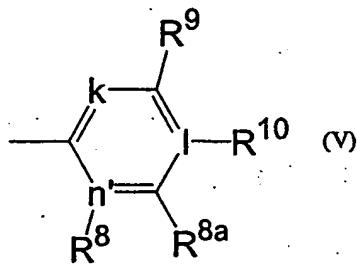
15 は単結合を示し、

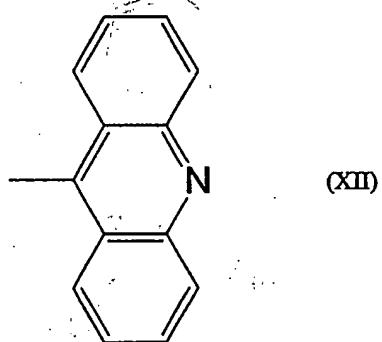
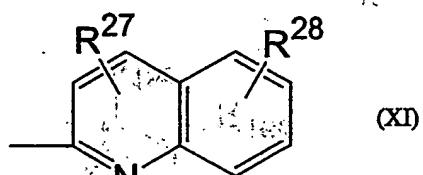
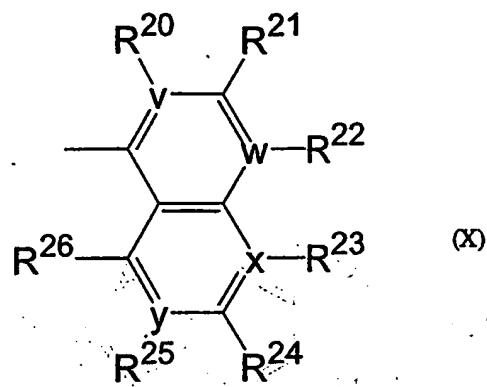
Qは下式 (II) ~ (XII) で表される化合物から選ばれるアリールまたはヘテロアリールである；



10







ただし、

- 5 (i) 式 (I I) 中、a、b、c 及びd は、1～3 個が窒素原子であり、かつ残りが炭素原子であるか、あるいはすべてが窒素原子であり、
R^{1a}は、アルキル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、イミダゾリルまたはオキサゾリルであり、これらの基はそれぞれ1 または2 以上のアルキル、アルコキシ、ハロゲンまたはシアノで置換されていてもよく、
- 10 R^{2a}は水素原子、アルキルまたはハロアルキルであり、ただし、
(i - 1) b が窒素原子のときはR^{2a}は存在せず、
(i - 2) c およびd が共に窒素原子であり、a およびb が共に炭素原子であり、R^{1a}がフェニルであり、かつR^{2a}がアルキルであるときは、R^{1a}は、上記の置換基を1 または2 以上有し、
- 15 (i - 3) a およびd が共に窒素原子であり、b およびc が共に炭素原子であり、

かつ R^{1a} が置換基を有しないフェニルであるときは、 R^{2a} は、アルキルまたはハロアルキルであり、

- (i - 4) a、b、c及びdがすべて窒素原子であり、かつ R^{1a} がフェニルであるときは、①式 (I - b) のAは炭素原子であり、かつ R^{1a} は上記置換基を有しないか、あるいは② R^{1a} はアルキルまたはハロゲンで1または2以上置換されるかのいずれかであり、

(ii) 式 (I I I) 中、e及びfは一方が窒素原子であり、他方が炭素原子であるか、あるいは共に炭素原子であり（「e、fは0～1個が窒素原子であり、残りが炭素原子であり」と同義である）、

- 10 R³及びR⁴は、同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子、アルキル、フェニルまたはピリジルであり、

- (iii) 式 (I V) 中、jは硫黄原子、酸素原子または窒素原子であり、h及びiは、同じでも異なっていてもよく、それぞれ窒素原子又は炭素原子であり（「h、iは、0～2個が窒素原子であり、残りが炭素原子であり」と同義である）、

R⁵及びR⁷は、同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子、フェニルまたはピリジルであり（ただし、hが窒素原子のときはR⁷は存在しない）、

R⁶は、水素原子またはアルキルであり（ただし、iが窒素原子のときはR⁶は存在しない）、

- 20 (iv) 式 (V) 中、k₁、l及びn'は、同じでも異なっていてもよく、それぞれ炭素原子又は窒素原子であり、ただし、少なくともひとつは炭素原子であり（「k₁、l、n'は、0～2個が窒素原子であり、残りが炭素原子であり」と同義である）、R⁸は、水素原子、フェニル、ピリジルまたはニトロであり（ただし、n'が窒素原子のときはR⁸は存在しない）、

- 25 R^{8a}は水素原子またはフェニルであり、

R⁹は、水素原子、ハロアルキルまたはシアノであり、

R¹⁰は、水素原子またはシアノであり（ただし、lが窒素原子のときはR¹⁰は存在しない）、ただし、

(iv-1) k₁およびn'が共に窒素原子のときは、①式 (I - b) のAは窒素原

子であり、かつ R^{8a} 、 R^9 及び R^{10} はすべて水素原子であるか、または② R^{8a} はフェニルであり、かつ R^9 はハロアルキルであるかのいずれかであり、

(iv-2) k 、 l 及び n' がすべて炭素原子であるときは、 R^8 はフェニルまたはピリジルであり、

5. (iv-3) k が窒素原子であり、かつ l および n' が共に炭素原子であるときは、① R^8 はフェニルまたはニトロであるか、あるいは② R^9 はシアノであるかのいずれかであり、

(iv-4) l が窒素原子であるときは、 k または n' のいずれか1個が窒素原子であり、

10. (v) 式(V.I)中、 p は、窒素原子または炭素原子であり、 R^{11} は、水素原子、フェニルまたはピリジルであり（ただし、 p が窒素原子であるとき、 R^{11} はフェニルまたはピリジルである）、

R^{12} は、水素原子またはアルキルであり（ただし、 p が窒素原子のときは R^{12} は存在しない）、

15. R^{13} 及び R^{14} は、共に水素原子であるか、あるいはいずれか1個が水素原子であり、かつ残りがシアノ、アルコキシまたはハロゲンであり、

(vi) 式(V.I.I)中、 r 及び s は、1個が窒素原子であり、残りが炭素原子であり、

20. R^{15} は、水素原子、アルキルまたはフェニルであり（ただし、 r が窒素原子のときは R^{15} は存在しない）、

R^{16} は、水素原子またはアルキルであり（ただし、 s が窒素原子のときは R^{16} は存在しない）、

R^{17} は、水素原子、ハロアルキルまたはシアノであり、

25. (vii) 式(V.I.I.I)中、 r' 及び s' は同じでも異なっていてもよく、それぞれ炭素原子又は窒素原子であり、ただし、少なくともひとつは窒素原子であり（「 r' 、 s' は1～2個が窒素原子であり残りが炭素原子であり」と同義である）、

R^{15a} は、水素原子、アルキルまたはフェニルであり（ただし、 r' が窒素原子のときは R^{15a} は存在しない）、

R^{16a} は、水素原子またはアルキルであり（ただし、 r' および s' が共に窒素原子であるときは、 R^{16a} は水素原子である）、

R^{17a} は、水素原子、ハロアルキルまたはシアノであり、

(viii) 式 (IX) 中、 t は、硫黄原子または酸素原子であり、

5 u は、炭素原子または窒素原子であり、

R^{18} および R^{19} は、共に水素原子であるか、あるいはいずれか1個が水素原子であり、かつ残りがシアノ、アルコキシまたはハロゲンであり、ただし、

(viii-1) u が炭素原子であるときは、 R^{18} および R^{19} のいずれか1個は、シアノ、アルコキシまたはハロゲンであり（「 R^{18} および R^{19} が共に水素原子であることではなく」と同義である）、

(viii-2) t が硫黄原子であるときは、式 (I-b) 中のAは炭素原子であり、 R^{19} は水素原子であり、かつ R^{18} はメトキシまたはシアノであり、

(viii-3) 式 (I-b) 中のAが窒素原子であり、 t が酸素原子であり、 R^{19} が水素原子であり、かつ u が炭素原子であるときは、 R^{18} はアルコキシまたはハロゲンであり、

(viii-4) 式 (I-b) 中のAが炭素原子であり、 R^{19} が水素原子であり、 u が炭素原子であり、かつ t が酸素原子のときは、 R^{18} はハロゲンであり、

(ix) 式 (X) 中、 v 、 w 、 x 及び y は、同じでも異なっていてもよく、それぞれ炭素原子又は窒素原子であり、ただし、少なくとも2つは炭素原子であり、

20 （「 v 、 w 、 x 、 y は、0～2個が窒素原子であり、残りが炭素原子であり」と同義である）、

R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 及び R^{26} は、同じでも異なっていてもよく、1～3個がハロアルキル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、ヒドロキシ、シアノまたはハロゲンであり、残りが水素原子であり（ただし、 v が窒素原子のときは R^{20} は存在せず、 w が窒素原子のときは R^{22} は存在せず、 x が窒素原子のときは R^{23} は存在せず、 y が窒素原子のときは R^{26} は存在しない）、ただし、

(ix-1) v が窒素原子であり、かつ w 、 x 及び y がすべて炭素原子のときは、 R^{22} はハロアルキルであり、

(ix-2) vおよびwが共に窒素原子であり、かつxおよびyが共に炭素原子のときは、R²¹はシアノであり、

(ix-3) wが窒素原子であり、かつv、x及びyがすべて炭素原子のときは、

- ①R²¹は水素原子であり、かつR²⁰はシアノであるか、②R²¹はハロアルキル
5 であり、かつR²³はヒドロキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメト
キシまたは2, 2, 2-トリフルオロエトキシであるか、③R²¹はハロアルキル
であり、かつR²³およびR²⁵は共にメトキシであるか、④R²¹はハロアルキル
であり、かつR²⁴はヒドロキシ、クロロまたはトリフルオロメチルであるか、⑤
R²¹はハロアルキルであり、かつR²⁵はヒドロキシまたはトリフルオロメトキシ
10 であるか、⑥R²¹はハロアルキルであり、かつR²⁶はメトキシであるか、あるいは
は⑦R²¹はシアノであり、かつR²³はメトキシであるかのいずれかであり、

(x) 式 (X-I) 中、R²⁷及びR²⁸は、同じでも異なっていてもよく、それぞれ
ハロアルキルまたはアルコキシである。] から選ばれる置換基であり、

Yはメチレン、ヒドロキシメチレン、硫黄原子、スルフィニル又はスルホニルを

15 示し、

Zは水素原子又はシアノを示す；

ただし、Xが式 (I-a) で表される置換基である場合は、Zは水素原子である。] で表されるチアゾリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

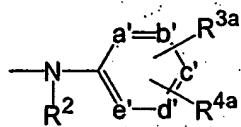
[2] 一般式 (I-a) のY'が、-NR¹R² [R¹は置換基を有してもよい
20 アリール又は置換基を有してもよいヘテロアリールを示し、R²は水素原子、置
換基を有してもよいアルキル、置換基を有してもよいアリール、置換基を有して
もよいアリールアルキル、置換基を有してもよいヘテロアリール又は置換基を有
してもよいヘテロアリールアルキルを示すか、又は互いに結合して、1~2個の
窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでいてもよく、かつ置換基を有してもよい
25 ヘテロサイクルを形成してもよく、このヘテロサイクルに置換基を有していても
よい芳香環が置換又は縮合していてもよい。] である上記 [1] に記載のチアゾ
リジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

[3] 一般式 (I) のXが式 (I-a) で表される置換基であり、かつZが水素
原子である上記 [1] または [2] に記載のチアゾリジン誘導体又はその医薬上許

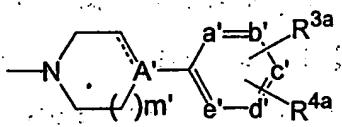
容される塩。

[4] 一般式 (I) のXが式 (I-b) で表される置換基である上記 [1] に記載のチアゾリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

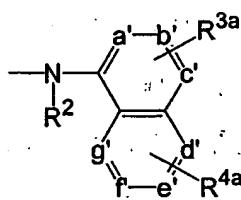
[5] 一般式 (I-a) のY' が下式



(II-a)

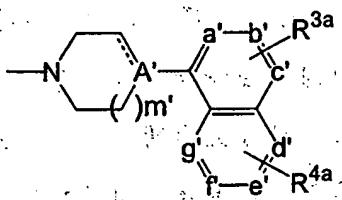


(II-b)



(II-c)

又は



(II-d)

5 [式中、

は、単結合又は二重結合を示し、

R²は請求項1と同義であり、

R^{3a}及びR^{4a}は同一又は異なっていてもよく、それぞれ独立して水素原子、置換基を有してもよいアルキル、置換基を有してもよいアリール、置換基を有してもよいアリールアルキル、置換基を有してもよいヘテロアリール、置換基を有してもよいヘテロアリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、一NR^{5a}R^{6a}、-NHSO₂R^{7a}、-OR^{8b}、-COOR^{9a}、-CONHSO₂R^{10a}、-SO₂OR^{11a}、-SO₂R^{12a}又は-CONR^{13a}R^{14a} (式中、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{10a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}及びR^{14a}は同一又は異なるっていてもよく、それぞれ独立して水素原子、置換基を有してもよいアルキル、置換基を有してもよいシクロアルキル、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル、置換基を有してもよいアリール、置換基を有してもよいアリールアルキル、置換基を有してもよいヘテロアリール、置換基を有してもよいヘテロアリールアルキル又はハロアルキルを示し、R^{5a}とR^{6a}、R^{13a}とR^{14a}はそれ互いに結合して、炭素及び少なくとも1個の窒素を有しさるに他のヘテロ原子を有していてもよく、かつ置換基を有してもよいヘテロサイクルを形成してもよく、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が置換又は縮合し

ていてもよい。) を示し、
 a' 、 b' 、 c' 、 d' 、 e' 、 f' および g' は全て炭素原子であるか、あるいはいずれか 1 つ又は 2 つが窒素原子であり、かつ残りが炭素原子を示し、 m' は 0、1、2 又は 3 を示し、

5. A' は炭素原子または窒素原子を示し、
 ただし、i) A' が炭素原子を示す場合、 A' は水酸基、カルボキシル又はアルコキシカルボニルで置換されていてもよく、ii) A' が窒素原子を示す場合、

は、単結合を示す。] から選ばれる置換基である上記 [3] に記載のチアゾリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

10. [6] 一般式 $(I\ I-a)$ 、 $(I\ I-b)$ 、 $(I\ I-c)$ および $(I\ I-d)$ の R^{3a} 及び R^{4a} が、同一又は異なっていてもよく、それぞれ独立して水素原子、置換基を有してもよいアルキル、置換基を有してもよいアリール、置換基を有してもよいアリールアルキル、置換基を有してもよいヘテロアリール、置換基を有してもよいヘテロアリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、
15. $-NR^{5a}R^{6a}$ 、 $-NHSO_2R^{7a}$ 、 $-OR^{8b}$ 、 $-COOR^{9a}$ 、 $-CONHSO_2R^{10a}$ 、 $-SO_2OR^{11a}$ 、 $-SO_2R^{12a}$ 又は $-CONR^{13a}R^{14a}$ (式中、 R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 、 R^{12a} 、 R^{13a} 及び R^{14a} は同一又は異なっていてもよく、それぞれ独立して水素原子、置換基を有してもよいアルキル、置換基を有してもよいシクロアルキル、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル、置換基を有してもよいアリール、置換基を有してもよいアリールアルキル、置換基を有してもよいヘテロアリール、置換基を有してもよいヘテロアリールアルキル又はハロアルキルを示し、 R^{5a} と R^{6a} 、 R^{13a} と R^{14a} はそれ互いに結合して 1 ~ 2 個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでいてもよく、かつ置換基を有してもよいヘテロサイクルを形成してもよく、このヘテロサイクルに置換基を有してもよい芳香環が置換又は縮合してもよい。) である上記 [5] に記載のチアゾリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。
- [7] Y が硫黄原子であり、かつ X' が水素原子である上記 [3] に記載のチアゾリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

- [8] Yが硫黄原子であり、X'が水素原子であり、かつY'が置換基を有していてもよいフェニルアミノ、2-ピリジルアミノ又は4-(1-イソキノリル)-1-ピペラジニルである上記[3]に記載のチアゾリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。
- 5 [9] 上記[1]～[8]のいずれかに記載のチアゾリジン誘導体又はその医薬上許容される塩と薬理学上許容しうる担体とを含有する医薬組成物。
- [10] 上記[1]～[8]のいずれかに記載のチアゾリジン誘導体又はその医薬上許容される塩を含有するDPP-IV阻害剤。
- 10 [11] 上記[1]～[8]のいずれかに記載のチアゾリジン誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分とするDPP-IVが関与する疾患の治療剤。
- [12] DPP-IVが関与する疾患が糖尿病又は肥満である上記[11]に記載の治療剤。

本明細書中で使用されている各記号について以下に説明する。

- 15 X'、R^{1a}、R²、R^{2a}、R³、R^{3a}、R⁴、R^{4a}、R^{5a}、R⁶、R^{6a}、R^{7a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{10a}、R^{11a}、R¹²、R^{12a}、R^{13a}、R^{14a}、R¹⁵、R¹⁶、R^{15a}及びR^{16a}で表されるアルキルとしては、好ましくは炭素数1～8で直鎖状又は分岐鎖状のアルキルを意味し、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル等が挙げられる。中でも、メチルが好ましい。
- 20 R^{1a}で表される基に置換していてもよいアルキル（ただし、R^{1a}がアルキルのときは置換基とはならない）としては、上記と同様のものが挙げられる。
- シクロアルキルとは、好ましくは炭素数3～7であり、例えばシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。中でも、シ
- 25 クロヘキシルが好ましい。
- シクロアルキルアルキルとは、そのシクロアルキル部が上記と同等であり、そのアルキル部が好ましくは炭素数1～3で直鎖状又は分枝鎖状であるシクロアルキルアルキルを意味し、例えばシクロプロピルメチル、2-シクロブチルエチル、

3-シクロヘキシルプロピル、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルメチル等が挙げられる。中でも、シクロヘキシルメチルが好ましい。

アリールとは、好ましくは炭素数6～14のアリールを意味し、好ましくはフェニル、ナフチル、又はオルト融合した二環式の基で8～10個の環原子を有し、少なくとも一つの環が芳香環であるもの（例えばインデニル基）等が挙げられる。中でも、フェニルが好ましい。

アリールアルキルとは、そのアリール部は上記と同等であり、そのアルキル部は好ましくは炭素数1～3で直鎖状でも分子鎖状でもよく、例えばベンジル、ベニズヒドリル、フェネチル、3-フェニルプロピル、1-ナフチルメチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチル、3-(2-ナフチル)プロピル等が挙げられる。中でも、ベンジルが好ましい。

ヘテロアリールとは、好ましくは炭素及び1～4個のヘテロ原子（酸素、硫黄又は窒素）を有する5～6員環基、又はそれから誘導される8～10個の環原子を有するオルト融合した二環式ヘテロアリール、特にベンズ誘導体、若しくはプロペニレン、トリメチレン若しくはテトラメチレン基をそれに融合して導かれるもの、並びにその安定なN-オキシド等が挙げられる。例えば、ピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、1, 3, 5-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、ピリジル（2-, 3-, 4-ピリジル）、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 2, 3-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、オキサゾロピリジル、イミダゾピリダジニル、チアナフテニル、イソチアナフテニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、クロメニル、イソインドリル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、2, 1, 3-ベンズオキサジアゾリル、ベンズオキサジニル等が挙げられる。中でも、ピリ

ジル、ピリミジニルが好ましい。

ヘテロアリールアルキルとは、そのヘテロアリール部は上記と同等であり、そのアルキル部は、好ましくは炭素数1～3で直鎖状でも分岐鎖状でもよく、例えば2-ピロリルメチル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-チエニルメチル、2-(2-ピリジル)エチル、2-(3-ピリジル)エチル、2-(4-ピリジル)エチル、3-(2-ピロリル)プロピル、4-イミダゾリルメチル等が挙げられる。中でも、2-ピリジルメチルが好ましい。

ヘテロサイクルとは、炭素及び少なくとも1個の窒素を有しさらに他のヘテロ原子(酸素又は硫黄)を有していてもよく、好ましくは1～2個の窒素原子または酸素原子を有してもよく、飽和又は不飽和である。単環だけでなく、スピロ環も包含され、好ましくは単環の4～7員環基又はスピロ環である10～11員環基である。ヘテロサイクルとしては、例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、1,4-ジアゼパニル、1,2,5,6-テトラヒドロピリジル、チオモルホリノ、オキソチオモルホリノ、ジオキソチオモルホリノ、3-アザスピロ[5,5]ウンデシル、1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デシル等が挙げられる。中でも、ピペリジノ又はピペラジニルが好ましい。

さらに、上記ヘテロサイクルは置換基を有していてもよい芳香環が置換又は縮合していてもよい。置換基を有していてもよい芳香環における芳香環としては、例えば、ベンゼン環又はピリジン環等が挙げられ、好ましくはベンゼン環である。芳香環は、下記置換基を1または2以上有していてもよく、該置換基としては、例えばシアノ又はトリフルオロメチルが好ましい。縮合環の具体的な例としては、例えば、インドリニル、イソインドリニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル、フタルイミド、インドリル等が挙げられる。中でも、インドリニル又は1,2,3,4-テトラヒドロキノリルが好ましい。

R^{13} 、 R^{14} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{27} 及び R^{28} で表されるアルコキシとしては、好ましくは炭素数1～8で直鎖状でも分岐鎖状でもよく、例えばメトキシ、エトキ

シ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシリオキシ、オクチルオキシ等が挙げられる。中でも、メトキシまたはイソプロポキシが好ましい。

AおよびA'が炭素原子を示す場合、当該炭素原子に置換していくてもよいアルコキシカルボニルとしては、アルコキシ部が上記と同様のものであるアルコキシカルボニルが挙げられる。

R^{1a}に表される基が置換していくてもよいアルコキシとしては、上記と同様のものが挙げられる。

R^{3a}、R^{4a}、R¹³、R¹⁴、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵及びR²⁶で表されるハロゲンとしては、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素が挙げられる。中でも、塩素又はフッ素が好ましい。

R^{1a}で表される基に置換していくてもよいハロゲンとしては、上記と同様のものが挙げられる。

R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8b}、R⁹、R^{9a}、R^{10a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}、R^{14a}、R¹⁷、R^{17a}、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷及びR²⁸で表されるハロアルキルとは、ハロゲンが1または2以上置換したアルキルであり、当該ハロゲン及びアルキルは上記と同義であり、例えば、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル等が挙げられる。中でも、トリフルオロメチル又は2, 2, 2-トリフルオロエチルが好ましい。

なお、上記置換基のうち、X'、R²、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{10a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}及びR^{14a}で表される、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル及びヘテロサイクルは、以下に示す1個以上の置換基によってそれぞれ置換されていてもよい。

これらの置換基としては、例えば、ハロゲン（ただし、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{10a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}及びR^{14a}におけるアルキルの置換基として、ハロゲンを除く。）、水酸基、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、アルキル（ただし、上記アルキルの置換基とはならない）、ア

ルコキシ、アルキルチオ、ホルミル、アシルオキシ、オキソ、フェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル（ただし、アルキルの置換基としてフェニル、2-、3-、4-ピリジルを除く）、4-ピペリジニル、2-モルホリノエチル、3-ピコリル、アリールアルキル、 $-COOR_a$ 、 $-CH_2COOR_a$ 、 $-OCH_2COOR_a$ 、 $-CONR_bR_c$ 、 $-CH_2CQ'NR_bR_c$ (Q' は=O又は=Sを示す。)、 $-OCH_2CONR_bR_c$ 、 $-COO(CH_2)_2NR_eR_f$ 、 $-SO_2T_1$ 、 $-CONR_gSO_2T_1$ 、 $-NR_eR_f$ 、 $-NR_gCHO$ 、 $-NR_gCOT_2$ 、 $-NR_gCOOT_2$ 、 $-NR_gCONR_iR_j$ 、 $-NR_kSO_2T_3$ 、 $-SO_2NR_lR_m$ 、 $-SO_2NR_nCOT_4$ 、メチレンジオキシ、エチレンオキシ等が挙げられ、好ましくはハロゲン、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル又は $-SO_2T_1$ 等が挙げられる。

これらの置換基は、さらに置換基を有していてもよく、例えば、置換基を有するフェニル、2-ピリジル、4-ピペリジニルとしては、4-シアノフェニル、4-クロロフェニル、4-メトキシフェニル、5-シアノ-2-ピリジル、1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル等が挙げられる。

ここで、上記置換基において、ハロゲン、アルキル、アリールアルキルは前述と同様のものが挙げられる。

アルコキシは、好ましくは炭素数1～8で直鎖状でも分岐鎖状でもよく、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、オクチルオキシ等が挙げられる。アルキルチオは、好ましくは炭素数1～8で直鎖状でも分岐鎖状でもよく、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、オクチルチオ等が挙げられる。アシルオキシは、好ましくは炭素数1～8で直鎖状でも分岐鎖状でもよく、例えばホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、バレリルオキシ、ピバロイルオキシ、ヘキサノイルオキシ、ベンゾイルオキシ等が挙げられる。

また、 R_a ～ R_n は、水素、アルキル（前述と同様）、アリールアルキル（前述と同様）を示す。なお、 $-NR_bR_c$ 、 $-NR_eR_f$ 、 $-NR_iR_j$ 及び $-NR_lR_m$ における R_b と R_c 、 R_e と R_f 、 R_i と R_j 、 R_l と R_m は、それぞれ互いに結合して炭

- 素及び少なくとも1個の窒素を有しさに他のヘテロ原子（酸素又は硫黄）を有してもよいヘテロサイクル、好ましくは1～2個の窒素原子または酸素原子を有してもよいヘテロサイクルを形成してもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有してもよい芳香環が縮合してもよく（前述と同様であり、
5. これは上述のヘテロサイクルの置換基として挙げられた置換基により置換されていてもよい。）、さらに $-NR_1R_2$ は=Oを有するヘテロアリール（例えば2-ピロリジノン-1-イル、スクシンイミド、オキサゾリジン-2-オン-3-イル、2-ベンズオキサゾリノン-3-イル、フタルイミド、シス-ヘキサヒドロフタルイミド等）を示すこともできる。 $T_1 \sim T_4$ は、水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル又はハロアルキルを示し、これは上述のアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキルの置換基として挙げられた置換基により置換されていてもよい。
10. R^{1a} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 及び R^{11} で表されるピリジルとしては、1-ピリジル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジルが挙げられる。
15. R^{1a} で表されるピリミジニルとしては、1-ピリミジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニルが挙げられる。
- R^{1a} で表されるイミダゾリルとしては、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリルが挙げられる。
20. R^{1a} で表されるオキサゾリルとしては、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリルが挙げられる。

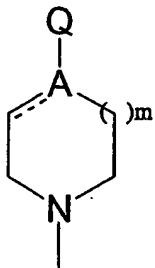
式(I I)において、「cおよびdが共に窒素原子であり、aおよびbが共に炭素原子であり、 R^{1a} がフェニルであり、かつ R^{2a} がアルキルであるときは、 R^{1a} は、上記の置換基を1または2以上有する」とは、「cおよびdが共に窒素原子であり、aおよびbが共に炭素原子であり、かつ R^{2a} がアルキルであるときは、 R^{1a} が無置換フェニルではない」とこと同義である。

式(I I)において、「a、b、c及びdがすべて窒素原子であり、かつ R^{1a} がフェニルであるときは、①式(I-b)のAは炭素原子であり、かつ R^{1a} は上記置換基を有しないか、あるいは② R^{1a} はアルキルまたはハロゲンで1または2

以上置換されるかのいずれかである」とは、「a、b、c及びdがすべて窒素原子であるときは、①式（I-b）のAは炭素原子であり、かつR¹は置換基を有するフェニルではないか、あるいは②R¹はアルコキシ又はシアノで1又は2以上置換されたフェニルでなく、かつ無置換のフェニルでもないかのいずれかである」ことと同義である。

本発明の化合物（I）中、Xが式（I-a）で表される置換基であり、かつZが水素原子である化合物において、Y'としては、上記式（I I-a）、（I I-b）、（I I-c）および（I I-d）で表される置換基が好ましく、置換基を有していてもよいフェニルアミノ、2-ピリジルアミノ又は4-（1-イソキンリル）-1-ピペラジニルがより好ましい。また、Yとしては硫黄原子が好ましく、X'としては水素原子が好ましい。

Xが式（I-b）で表される化合物（I）において、式



[式中の各記号は前記と同義である。]

が結合している不斉炭素により、化合物（I）は光学活性体又はジアステレオマー混合物として存在することができるが、当該ジアステレオマー混合物は公知の手法により各光学活性体に分離することができる。

化合物（I）は多形（polymorphism）を示すことができ、また、1より多くの互変異性体として存在することができる。

したがって、本発明は、上記のようないかなる立体異性体、光学異性体、多形体、互変異性体、及びそれらの任意の混合物等を含有するものである。

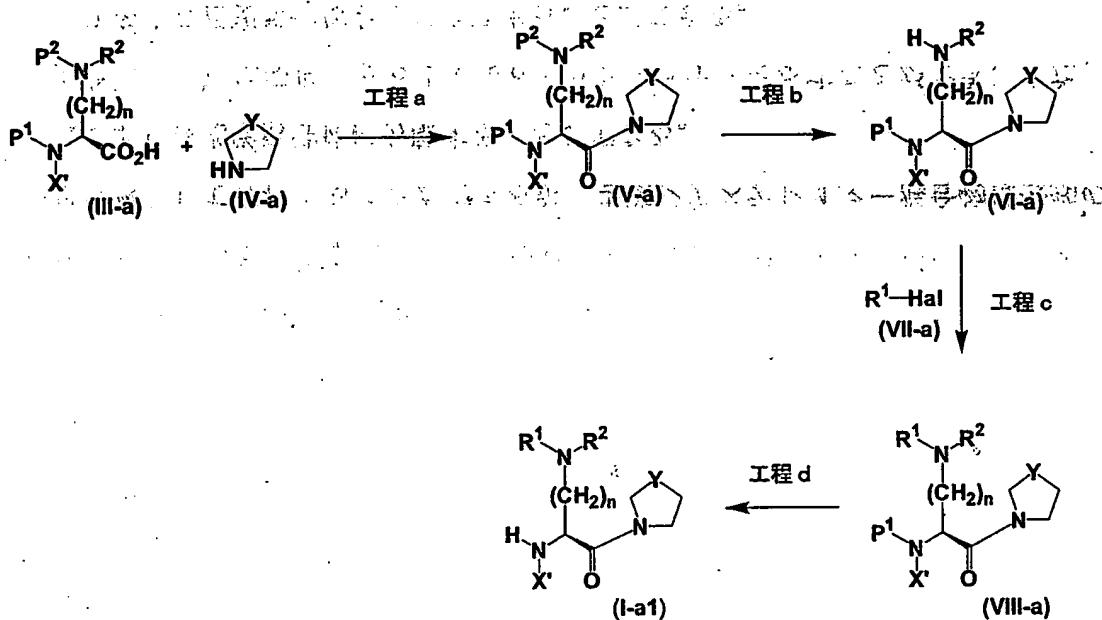
化合物（I）の医薬上許容される塩としては、無機酸付加塩（例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等との塩）、有機酸付加塩（例えば、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、クエン酸、マロン酸、フマル酸、グルタル

酸、アジピン酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、マンデル酸、リンゴ酸、パントテン酸、メチル硫酸等との塩)、アミノ酸との塩(例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸等との塩)等が挙げられる。

本発明のチアゾリジン誘導体は、以下の方法により製造することができる。

- 5 スキーム1に、Xが一般式(I-a)、Zが水素原子で表される化合物(I)においてR¹がアリール又はヘテロアリールである化合物の製造方法を示す。

スキーム1



- [式中、P¹及びP²はアミノ酸の保護基(例えば、tert-ブロモカルボニル(Boc)、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)、(9H-フルオレン-9-イル)メチルオキシカルボニル(Fmoc)等)あるいは固相担体(例えばカルボニル基を介したワングレジン)を示し、Halはハロゲン(好ましくはフッ素)を示し、他の各記号は前記と同義である。]

工程a：化合物(I-II-a)と化合物(IV-a)を反応させてアミド化合物(V-a)を得る工程である。

- 15 化合物(I-II-a)のカルボン酸を活性化する縮合剤として、例えばジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N' -エチルカルボジイミド(EDC)又はその塩酸塩、2-エトキシ-1-エ

トキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキシキノリン (EEDQ) 、カルボジイミダゾール (CDI) 、ジエチルホスホリルシアニド、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBOP) 、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA) 、クロロギ酸イソブチル、塩化ジエチルアセチル、塩化トリメチルアセチル等が挙げられ、好ましくはEDCが挙げられる。これらの縮合剤を単独で、あるいはN-ヒドロキシスクシンイミド (HONSu) 、ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) 、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン (HOOB-T) 、4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) 等の添加剤、好ましくはHOBTと組み合わせて用いる。

化合物 (IV-a) の使用量は、化合物 (III-a) に対し通常、90~300モル%、好ましくは100~150モル%である。

縮合剤の使用量は、化合物 (III-a) に対し通常、100~300モル%、好ましくは100~200モル%である。

添加剤の使用量は、化合物 (III-a) に対し通常、100~200モル%、好ましくは100~150モル%である。

当該反応は通常当該反応に不活性な溶媒中で行われ、用いられる不活性な溶媒は非プロトン性のものならばいかなるものでもよく、好適なものとして、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) 等が挙げられる。また、当該縮合は、通常-30~-80°Cの温度で行われ、好ましくは-10~-25°Cで行われる。

工程 b : 化合物 (V-a) を脱保護させて化合物 (VI-a) を得る工程である。

この反応において、保護基P²がBoc基の場合は、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、酢酸エチル、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム等の当該脱保護反応に不活性な溶媒中、塩化水素又はトリフルオロ酢酸等の酸を用いて、通常-3.0~6.0°Cで10分~24時間反応させて脱保護できる。

酸の使用量は、化合物 (V-a) に対し通常、100~3000モル%、好ましくは100~1000モル%である。

また、保護基 P²が Cbz 基の場合は、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、酢酸エチル等の当該脱保護反応に不活性な溶媒中、パラジウム等の触媒の存在下に接触水素還元反応に付するか、臭化水素酸-酢酸と反応させるか、あるいは、例えば必要に応じてジクロロメタン、クロロホルム等の当該脱保護反応に不活性な溶媒中、チオアニソール又はアニソールの存在下にトリフルオロ酢酸又はトリフルオロメタンスルホン酸、好ましくはトリフルオロメタンスルホン酸と反応させることにより脱保護できる。

チオアニソール又はアニソールの使用量は、化合物 (V-a) に対し通常、100~2000 モル%、好ましくは 100~1000 モル%である。

トリフルオロ酢酸又はトリフルオロメタンスルホン酸の使用量は、化合物 (V-a) に対し通常、100~20000 モル%、好ましくは 100~10000 モル%である。

また、保護基 P²が Fmoc 基の場合は、例えば、必要に応じて N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の当該脱保護反応に不活性な溶媒中、アンモニア、ピペリジン、モルホリン等の塩基、好ましくはピペリジンを用いて、通常 -30~60°C で 5 分~1 時間反応させて脱保護できる。

塩基の使用量は、化合物 (V-a) に対し通常、100~2000 モル%、好ましくは 100~500 モル%である。

工程 c : 化合物 (VI-a) と化合物 (VII-a) を反応させて化合物 (VII-a) を得る工程である。

反応はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基、好ましくはジイソプロピルエチルアミン存在下、N-メチル-2-ピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の当該反応に不活性な溶媒中、0°C ~ 溶媒の沸点付近の温度で、好ましくは 0~80°C で行われる。

化合物 (VII-a) の使用量は、化合物 (VI-a) に対し通常、100~500 モル%、好ましくは 100~200 モル%である。

塩基の使用量は、化合物 (VI-a) に対し通常、100~500 モル%、好ましくは 120~300 モル%である。

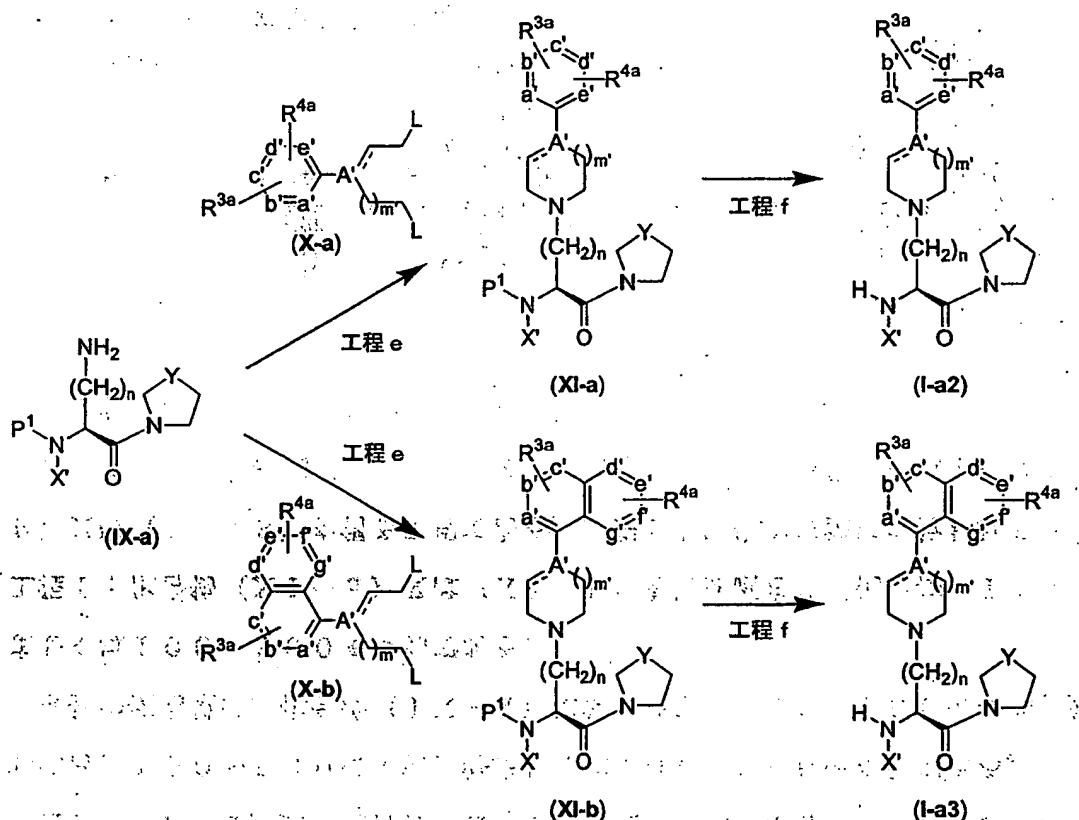
工程 d : 化合物 (VIII-a) を脱保護させて化合物 (I-a1) を得る工程

である。この場合、工程 b と同じ反応条件にて行われる。

また、固相担体 P¹がカルボニル基を介したワングレジンの場合は、例えば、必要に応じてジクロロメタン等の当該反応に不活性な溶媒中、また、必要に応じてチオアニソール、アニソール、フェノール又はエチレンジチオール等の添加剤を加え、トリフルオロ酢酸を溶媒として用い、通常室温付近で 1 ~ 24 時間反応させて固相担体を切り離すことができる。

また、X が一般式 (I-a)、乙が水素原子で表される化合物 (I) において、置換基 Y' が一般式 (II-b) 又は (II-d) で表される化合物はスキーム 2 に示す方法により製造することができる。

スキーム 2



10 式中、L は脱離基（例えば、ハロゲン、トリシレート (OTs)、メシレート (OMs)、トリフレート (OTf) など）を示し、他の各記号は前記と同義である。]

工程 e : 化合物 (X-a) 又は化合物 (X-b) と化合物 (IX-a) とを反応させて化合物 (XI-a) 又は化合物 (XI-b) を得る工程である。

反応は、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基、好ましくは炭酸カリウム存在下、N-メチル-2-ピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の当該反応に不活性な溶媒中、0℃～溶媒の沸点付近の温度、好ましくは0～80℃で行われる。

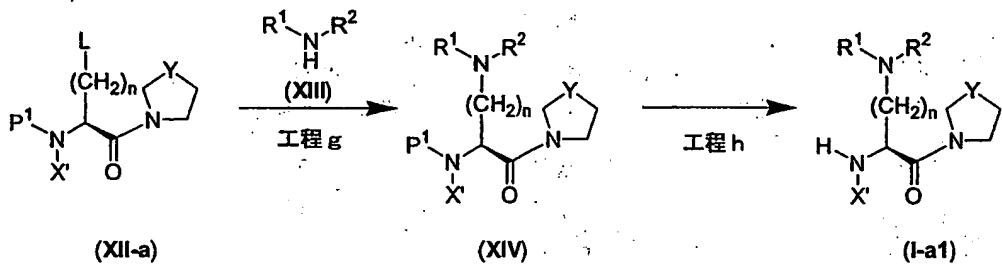
化合物(X-a)又は化合物(X-b)の使用量は、化合物(I-X-a)に対し通常、100～500モル%、好ましくは100～200モル%である。

塩基の使用量は、化合物(I-X-a)に対し通常、100～500モル%、好ましくは100～300モル%である。

10 工程f：化合物(X-I-a)又は(X-I-b)を脱保護させて化合物(I-a2)又は(I-a3)を得る工程である。工程bと同様の方法にて行われる。

さらに、Xが一般式(I-a)、Zが水素原子で表される化合物(I)はスキーム3およびスキーム4に示す方法にて製造することもできる。

スキーム3



[式中、各記号は前記と同義である。]

15 工程g：化合物(XIII-a)と化合物(XIII-i)を反応させて化合物(XIV-V)を得る工程である。

反応は、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基、好ましくはジイソプロピルエチルアミン存在下、N-メチル-2-ピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の当該反応に不活性な溶媒中、0℃～溶媒の沸点付近の温度、好ましくは0～80℃で行われる。

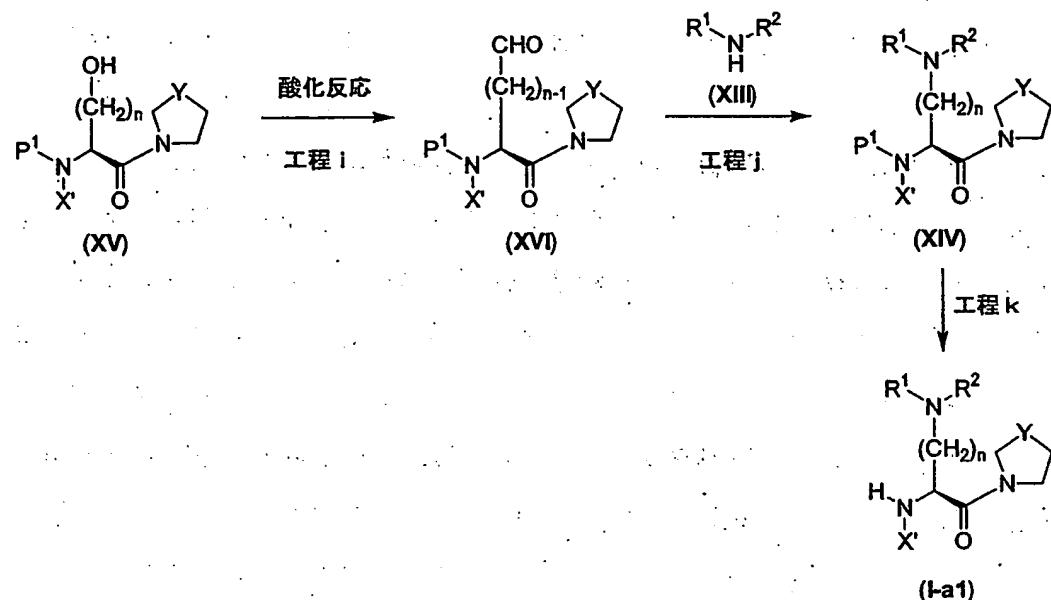
化合物(XIII-i)の使用量は、化合物(XIII-a)に対し通常、100～500モル%、好ましくは100～200モル%である。

塩基の使用量は、化合物(XIII-a)に対し通常、100~500モル%、好ましくは100~300モル%である。

工程h：化合物(XIV)を脱保護させて化合物(I-a1)を得る工程である。

工程bと同様の方法にて行われる。

スキーム4



5 [式中、各記号は前記と同義である。]

工程i：化合物(XV)を酸化して化合物(XVI)を得る工程である。

この反応は、例えば、室温にてピリジン三酸化硫黄錯体およびジメチルスルホキシドを使用する方法が好ましいが、有用な他の方法としては、例えば、アルカリ性過マンガニ酸カリウム溶液を使用する方法；オギザリルクロリド、ジメチルスルホキシドおよび3級アミンを使用する方法；無水酢酸およびジメチルスルホキシドを使用する方法；ジクロロ酢酸を触媒として、DCCまたはEDCと、ジメチルスルホキシドとを使用する方法；ジクロロメタン中、酸化クロミウム(VI)ピリジン錯体を使用する方法；TEMPOフリーラジカルを触媒として、臭化ナトリウムの存在下、次亜塩素酸ナトリウム水溶液を酢酸エチルやトルエン中で使用する方法等がある。

工程j：化合物(XVI)と化合物(XIII)を反応させた後に還元して化合物(XIV)を得る工程である。

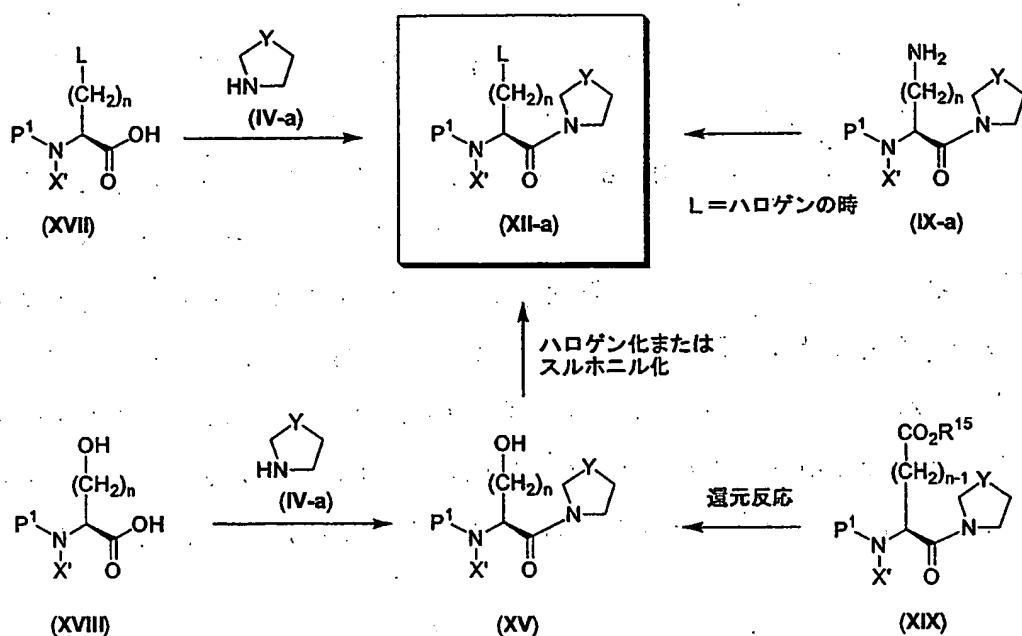
この反応は、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤、好ましくはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムの存在下、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、1, 5 4-ジオキサン等の当該反応に不活性な溶媒中、必要に応じて、例えば酢酸、p-トルエンスルホン酸、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体等の酸性触媒、好ましくは酢酸を用いて行ってもよく、通常0～10.0℃で10分～10時間行われる。
化合物(XII-III)の使用量は、化合物(XV-I)に対し通常、10.0～30.0モル%、好ましくは10.0～20.0モル%である。還元剤の使用量は、化合物(XV-I)に対し通常、10.0～50.0モル%、好ましくは10.0～30.0モル%である。

工程k：化合物(XIV)を脱保護させて化合物(I-a1)を得る工程である。
工程bと同様の方法にて行われる。

15 スキーム3における原料化合物(XII-a)は、スキーム5に示すように一般式(XVII)で表されるカルボン酸化合物と化合物(IV-a)を工程aと同じ方法にて縮合させるか、一般式(XV)で表されるヒドロキシ体をハログン化又は、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロライド、トリフルオロメタンスルホン酸無水物などを用いてスルホニル化することにより合成することができる。さらにまた、原料化合物(XII-a)のLがハログンで表される化合物は、一般式(IX-a)で表される化合物に、対応するハログン化アルカリ金属塩の存在下に亜硝酸ナトリウム又は亜硝酸エステルを作用させることによっても製造できる。

一般式(XV)で表されるヒドロキシ体は、対応するN-保護ヒドロキシアミノ酸(XVII-III)と化合物(IV-a)を工程aと同じ方法にて縮合させるか、N-保護アスパラギン酸、N-保護グルタミン酸、2-保護アミノアジピン酸、2-保護アミノピメリン酸と化合物(IV-a)からなるジペプチド化合物(XIX)を、リチウム水素化ホウ素ナトリウムなどを用いた還元反応に付することにより製造することができる。

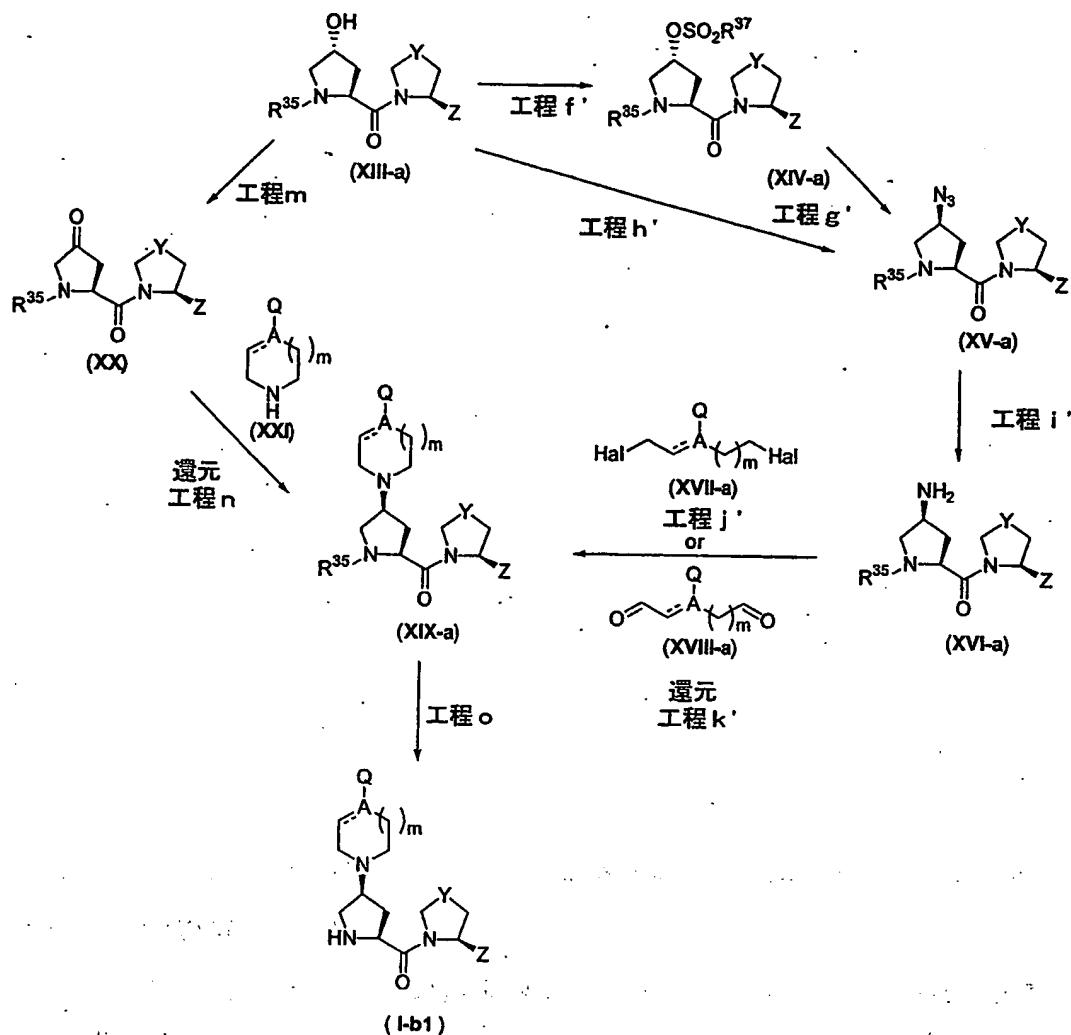
スキーム 5



[式中、 R^{15} はアルキル（前記と同義）又はアリールアルキル（前記と同義）を示し、他は前記と同義である]

スキーム 6 に、X が一般式 (I - b) で表される化合物 (I) の製造方法を示す。

スキーム 6



[式中、 R^{35} はアミノ酸の保護基（例えば、tert-ブロキシカルボニル（Boc）、ベンジルオキシカルボニル（Cbz））を示し、 $-OSO_2R^{37}$ は脱離基（例えば、トリレート（OTs）、メシレート（OMs）、トリフリート（OTf））を示し、Halはハロゲンを示す。他の各記号は前記と同義である。]

- 5 工程 f'：化合物 (XIII-a) の水酸基をスルホニル化反応させて化合物 (XIV-a) を得る工程である。

この反応は、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基の存在下、p-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリド等のスルホニルクロリド、好ましくはメタンスルホニルクロリドを用いて、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン等の当該反応に不活性な溶媒中、通

- 10 て、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン等の当該反応に不活性な溶媒中、通

常-30~60℃の温度下で、10分~24時間で行われる。

スルホニルクロリドの使用量は、化合物(XIII-a)に対し通常、100~300モル%、好ましくは100~200モル%である。

工程g'：化合物(XIV-a)をアジド化反応させて化合物(XV-a)を得る工程である。

反応は金属アジ化物、例えばアジ化ナトリウムを用いて、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、通常0~120℃の温度で30分から24時間で行われる。

金属アジ化物の使用量は、化合物(XIV-a)に対し通常、100~300モル%、好ましくは100~150モル%である。

工程h'：化合物(XIII-a)から直接、化合物(XV-a)を得る工程である。

反応は、トリフェニルホスフィン又はトリプチルホスフィン等のホスフィン類及びジアゾジカルボン酸ジエステルの存在下、アジ化水素、DPPA、アジ化亜鉛ビスピリジン錯塩等のアジド化試薬、好ましくはDPPAを用いてトルエン、テトラヒドロフラン等の当該反応に不活性な溶媒中、通常-30~100℃の反応温度で行われる。

ホスフィン類の使用量は、化合物(XIII-a)に対し通常、100~300モル%、好ましくは100~200モル%である。

ジアゾジカルボン酸ジエステルの使用量は、化合物(XIII-a)に対し通常、100~300モル%、好ましくは100~200モル%である。

アジド化試薬の使用量は、化合物(XIII-a)に対し通常、100~300モル%、好ましくは100~200モル%である。

工程i'：化合物(XV-a)を還元して化合物(XVI-a)を得る工程である。

この反応としてパラジウム、白金、ニッケル等の存在下での接触的水素添加、金属水素化物による還元、トリフェニルホスフィン、チオール、スルフィド、ジボラン、あるいは遷移金属を用いる還元等が挙げられ、好ましくはパラジウムを用いた接触的水素添加が挙げられる。

工程 j' : 化合物 (XVI-a) と化合物 (XVII-a) を反応させて化合物 (IX-a) を得る工程である。

反応はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基、好ましくはジイソプロピルエチルアミン存在下、N-メチル-2-ピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の当該反応に不活性な溶媒中、0℃～溶媒の沸点付近の温度、好ましくは0～80℃で行われる。

化合物 (XVII-a) の使用量は、化合物 (XVI-a) に対し通常、100～500モル%、好ましくは100～200モル%である。

塩基の使用量は、化合物 (XVI-a) に対し通常、200～1,000モル%、
10 好ましくは200～500モル%である。

工程 k' : 化合物 (XVI-a) と化合物 (XVIII-a) を反応させた後に還元して化合物 (IX-a) を得る工程である。

この反応は、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤、好ましくはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムの存在下、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、1, 4-ジオキサン等の当該反応に不活性な溶媒中、必要に応じて酸性触媒、例えば酢酸、p-トルエンスルホン酸、三フッ化ホウ素・ジメチルエーテル錯体等を用いて行ってもよく、通常0～100℃の温度下で、10分～20時間で行われる。

化合物 (XVIII-a) の使用量は、化合物 (XVI-a) に対し通常、100～300モル%、好ましくは100～200モル%である。

還元剤の使用量は、化合物 (XVI-a) に対し通常、200～1,000モル%、好ましくは200～500モル%である。

工程 m : 化合物 (III-a) を酸化して化合物 (XX) を得る工程である。

25 この反応は、例えば、室温にてピリジン三酸化硫黄錯体及びジメチルスルホキシドを使用する方法が好ましいが、有用な他の方法としては、例えば、アルカリ性過マンガン酸カリウム溶液を使用する方法；オギザリルクロリド、ジメチルスルホキシド及び3級アミンを使用する方法；無水酢酸及びジメチルスルホキシドを使用する方法；ジクロロ酢酸を触媒として、DCCまたはEDCと、ジメチル

スルホキシドとを使用する方法；ジクロロメタン中、酸化クロミウム(VI)ピリジン錯体を使用する方法；TEMPOフリーラジカルを触媒として、臭化ナトリウムの存在下、次亜塩素酸ナトリウム水溶液を酢酸エチルやトルエン中で使用する方法等がある。

- 5 工程n：化合物(XX)と化合物(XXI)を反応させた後に還元して化合物(XIX-a)を得る工程である。

この反応は、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤、好ましくはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム存在下、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、1,4-ジオキサン等の当該反応に不活性な溶媒中、必要に応じて、例えば酢酸、p-トルエンスルホン酸、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体等の酸性触媒、好ましくは酢酸を用いて行ってもよく、通常0～100℃温度下で、10分～20時間で行われる。

- 15 化合物(XXI)の使用量は、化合物(XX)に対し通常、100～300モル%、好ましくは100～200モル%である。

還元剤の使用量は、化合物(XX)に対し通常、100～500モル%、好ましくは100～300モル%である。

化合物(XXI)は、公知の方法で合成することができる。

- 20 工程o：化合物(XIX-a)を脱保護させて化合物(I-b1)を得る工程である。

この反応において、保護基R³⁵がBoc基の場合は、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、酢酸エチル、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、塩化水素又は、トリフルオロ酢酸等の酸を用いて、通常-30～60℃で10分～24時間反応させて脱保護できる。

- 25 酸の使用量は、化合物(XIX-a)に対し通常、100～3000モル%、好ましくは100～1000モル%である。

また、保護基R³⁵がCbz基の場合は、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、酢酸エチル等の当該脱保護反応に不活

性な溶媒中、パラジウム等の触媒の存在下に接触水素還元反応に付するか、臭化水素酸-酢酸と反応させるか、あるいは、例えば必要に応じてジクロロメタン、クロロホルム等の当該脱保護反応に不活性な溶媒中、チオアニソール又はアニソールの存在下にトリフルオロ酢酸又はトリフルオロメタンスルホン酸、好ましく

- 5 はトリフルオロメタンスルホン酸と反応させることにより脱保護できる。

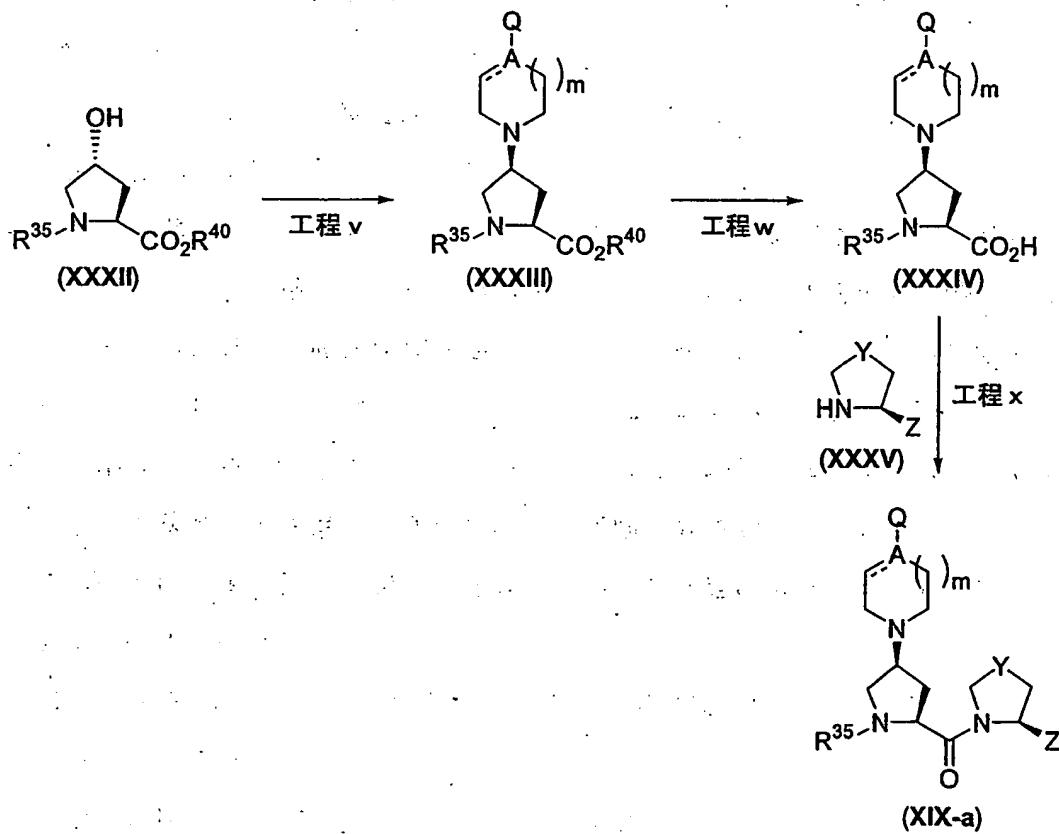
チオアニソール又はアニソールの使用量は、化合物(XIX-a)に対し通常、100~2000モル%、好ましくは100~1000モル%である。

トリフルオロ酢酸又はトリフルオロメタンスルホン酸の使用量は、化合物(XIX-a)に対し通常、100~20000モル%、好ましくは100~100

- 10 00モル%である。

スキーム7に、本発明のXが一般式(I-b)で表される化合物(I)の別の製造方法を示す。

スキーム7



[式中、R⁴⁰はメチル、エチル等のアルキル、ベンジル等を示し、他の各記号は前記と同義である。]

工程vはスキーム6で示した化合物(XIII-a)から化合物(XIX-a)の変換方法と同様である。

- 5 工程w: 化合物(XXXIII)のエステル保護されたカルボキシル基を脱保護させて化合物(XXXIV)を得る工程である。

反応は通常の脱保護反応が使用できるが、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等、好ましくは水酸化ナトリウムのアルカリ条件下加水分解するか、あるいはR⁴⁰がベンジルの場合は、白金、パラジウム等の存在下、メタノール、エタノール等の当該反応に不活性な溶媒中、接触的水素添加等を行うことにより脱保護することができる。

工程x: 化合物(XXXV)と化合物(XXXIV)を反応させて化合物(XIX-a)を得る工程である。

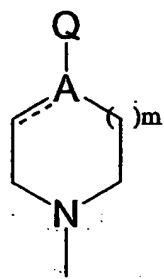
反応は工程aで示した縮合剤、好ましくはEDCを用いることができる。縮合剤を単独で、あるいは工程aで示した添加剤、好ましくはHOBtと組み合わせて、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド等の当該反応に不活性な溶媒中、通常-30~80℃の温度で行われ、好ましくは-10~25℃で行われる。

化合物(XXXV)の使用量は、化合物(XXXIV)に対し通常、90~300モル%、好ましくは100~150モル%である。

縮合剤の使用量は、化合物(XXXIV)に対し通常、100~300モル%、好ましくは100~200モル%である。

添加剤の使用量は、化合物(XXXIV)に対し通常、100~200モル%、好ましくは100~150モル%である。

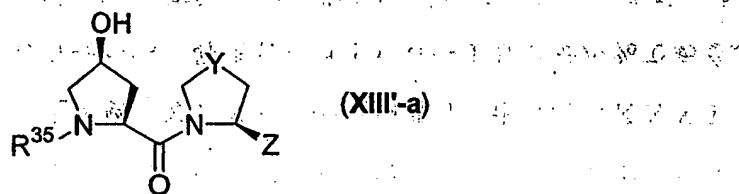
25 なお、スキーム6では一般式(XIII-a)で示される化合物、又はスキーム7では一般式(XXXII)で示される化合物を原料として、式



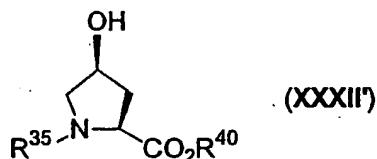
[式中の各記号は前記と同義である。]

が結合している不斉炭素がS配置で表されるXが一般式(I-b)である化合物(I)の製造方法を示した。

5 上記の他、化合物 (X I I I' - a)

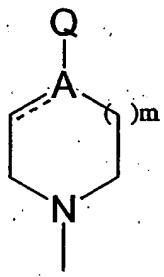


[式中の各記号は前記と同義である。] 又は化合物 (XXXII')



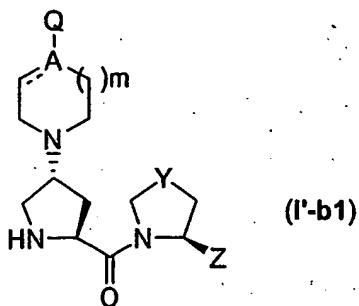
[式中の各記号は前記と同義である。]

を原料として上記と同様の方法により、式



10 [式中の各記号は前記と同義である。]

が結合している不斉炭素がR配置で表される化合物(I'-b1)も製造できる。



また、各一般式でZがシアノを示す場合、各中間体まで的一般式のZをカルバモイル基として製造し、公知の方法により脱水させてシアノ基に変換ができる。

この反応は、脱水剤として五酸化ニリン、オキシ塩化リソ-イミダゾール、トリフルオロ酢酸無水物、p-トルエンスルホニルクロリド-ピリジン等を用いて
5 ジクロロメタン、ピリジン等の不活性溶媒中で行われる。

このようにして製造される本発明の一般式(I)のチアゾリジン誘導体は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、抽出、クロマトグラフィー、再沈殿、再結晶等の手段を適宜施すことによって、任意の純度のものとして採取できる。

また、当該一般式(I)のチアゾリジン誘導体は、必要により塩酸、臭化水素
10 酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸及びメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シ
ュウ酸、クエン酸、マロン酸、フマル酸、グルタル酸、アジピン酸、マレイン酸、
酒石酸、コハク酸、マンデル酸、リンゴ酸、パントテン酸、メチル硫酸等の有機
酸との酸付加塩とすることができる。また、水和物等の溶媒和物としても存在す
115 る。

本発明の一般式(I)で示される化合物又はその薬理学的に許容される塩(医
薬上許容される塩)は、哺乳動物(例えば、ヒト、イヌ、ネコ、ラット等)に対
して、優れたDPP-IVの阻害作用を有する。

本発明化合物(I)又はその薬理学的に許容される塩(医薬上許容される塩)
20 は、後記実験で示すように強力なDPP-IV阻害活性を示すため、DPP-IV
の阻害薬として有用であり、GLP-1が関与していると考えられる疾患(例
えば、糖尿病、肥満等)等の予防・治療をはじめとするDPP-IVが関与する
各種疾患等の予防・治療に有用である。DPP-IVが関与する疾患としては、

例えば糖尿病又は肥満等が挙げられる。

また、本発明化合物（I）は、他の糖尿病治療薬、糖尿病性合併症治療薬、抗高脂血症剤又は降圧剤等と同時に同一対象に投与することができ、また、時間差をおいて同一対象に投与することができる。本発明化合物を他剤と組み合わせて

- 5 用いる場合、その配合比は、投与対象、投与対象の年齢及び体重、症状、投与時間、剤形、投与方法、組合せ等により適宜選択することができる。

本発明の化合物（I）及びその薬理学的に許容される塩（医薬上許容される塩）を前述の医薬として用いる場合、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容さ

れる担体、賦形剤、希釈剤などと混合し、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、注

- 10 射剤等の形態で、経口的又は非経口的に投与することができる。上記製剤中には化合物（I）又はその薬理学的に許容される塩（医薬上許容される塩）を有効量配合する。

当該化合物（I）又はその薬理学的に許容される塩（医薬上許容される塩）の投与量は、投与ルート、対象疾患、患者の症状、体重あるいは年齢、用いる化

- 15 合物によっても異なり、投与目的に応じて適宜設定することができる。通常、成人に経口投与する場合、0.01～1000mg/kg体重/日、好ましくは0.05～5.00mg/kg体重/日を、一日1～数回に分けて投与するのが好ましい。

実施例

以下に参考例及び実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明は

- 20 これらに限定されるものではない。

なお、¹H-NMRは特に明記しない限り300MHzで測定した。¹H-NMR

のケミカルシフトは、内部標準としてテトラメチルシラン（TMS）を用い、

相対的なデルタ（δ）値をパーツパーミリオン（ppm）で表した。カップリング

定数は自明な多重度をヘルツ（Hz）で示し、s（シングレット）、d（ダブ

- 25 レット）、t（トリプレット）、q（カルテット）、quint（クインテット）、m（マルチプレット）、dd（ダブレット オブ ダブレット）、td

（トリプレット オブ ダブレット）、brs（プロードシングレット）等と表

した。薄層クロマトグラフィーはメルク社製、カラムクロマトグラフィーは富士

シリシア化学社製のシリカゲルを用いて行った。HPLC精製はD e v e l o s

i 1 C o m b i - R P を用いて行った。また、抽出における有機溶液の乾燥は、特に明記しない限り無水硫酸ナトリウム又は無水硫酸マグネシウムを使用した。

参考例 1

3-[(S) - 6-アミノ-2-(ベンジルオキシカルボニル) アミノヘキサノイル] -1, 3-チアゾリジンの合成

- (1) N- α -ベンジルオキシカルボニル-N- ϵ -tert-ブトキシカルボニル-L-リジン 1.9 g をジクロロメタン 200 mL に溶解し、チアゾリジン 3.91 mL、H O B T-水和物 1.1.5 g 及び E D C の塩酸塩 14.4 g を順次加え、終夜攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮し、10% クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 10% クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥した。溶媒を減圧下で留去することにより 3-[(S) - 6-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2-(ベンジルオキシカルボニル) アミノヘキサノイル] -1, 3-チアゾリジンを得た。
- (2) 上記化合物にトリフルオロ酢酸 100 mL を加え、3 時間攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、減圧下で濃縮することにより表題化合物 1.7 g を得た。

M.S. (E S I) m/z : 352 [MH]⁺

参考例 2

3-[(S) - 2-アミノ-6-[(9 H-フルオレン-9-イル) メチルオキシカルボニル] アミノヘキサノイル] -1, 3-チアゾリジンの合成

- (1) N- α -tert-ブトキシカルボニル-N- ϵ -(9 H-フルオレン-9-イル) メチルオキシカルボニル-L-リジン 3.7 g をジクロロメタン 200 mL に溶解し、これにチアゾリジン 740 μ L、H O B T-水和物 1.8 g 及び E D C の塩酸塩 2.3 g を加え、1 時間攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 10% クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより 3-[(S) - 2-(tert-ブトキシカルボニル) アミ

ノー6-[(9H-フルオレン-9-イル) メチルオキシカルボニル] アミノヘキサノイル} -1, 3-チアゾリジンを得た。

(2) 上記化合物にトリフルオロ酢酸 10 mLを加え、1時間攪拌した。減圧下で濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより表題化合物 1. 68 gを得た。

MS (ESI) m/z : 440 [MH]⁺

参考例3

3-((S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-オキソ-2-ピロリジニルカルボニル) -1, 3-チアゾリジンの合成

(1) N-tert-ブトキシカルボニル-L-trans-4-ヒドロキシプロリン 6.9. 4 g 及びチアゾリジン 29. 4 g をDMF 300 mLに溶解し、HOBT 50. 5 g、及びEDCの塩酸塩 63. 3 g を順次加え、室温下 18 時間攪拌した。反応液を濃縮後、濃縮物に飽和食塩水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去して、3-((2S, 4R) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニルカルボニル) -1, 3-チアゾリジン 56. 3 g を無色透明油状物として得た。

(2) 上記化合物 55. 4 g 及びトリエチルアミン 46 mLをジクロロメタン 350 mLに溶解し、これに氷冷下でピリジン三酸化硫黄錯体 52. 4 g のジメチルスルホキシド 150 mL溶液を加えて 2 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより表題化合物 30. 3 g を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1. 47 (9H, s), 2. 45-2. 57 (1H, m), 2. 70-2. 93 (1H, m), 2. 97-3. 22 (2H, m), 3. 66-3. 78 (0. 6H, m), 3. 80-4. 10 (3H, m), 4. 28-4. 38 (0. 4H, m), 4. 45-5. 08 (3H, m).

実施例1

3-[*(S)*-2-アミノ-6-(2-ニトロフェニルアミノ)ヘキサノイル]-1,3-チアゾリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例1の表題化合物35.1mgをDMF 5mLに溶解し、これにジイソプロピルエチルアミン0.258mL及び1-フルオロー-2-ニトロベンゼン5.141mgを加え、80°Cで終夜攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて10分間攪拌した後、Chrom Elut (Valian) にアプライし、10分後酢酸エチルで溶出した。溶出液を減圧下で濃縮し、残渣をHPLCにより精製することにより3-[*(S)*-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-(2-ニトロフェニルアミノ)ヘキサノイル]-1,3-チアゾリジン14.0mgを得た。

(2) 上記化合物14.0mgをトリフルオロ酢酸7mLに溶解し、チオアニソール0.35mLを加えて終夜放置した。トリフルオロ酢酸を留去後、水を加えてジエチルエーテルで洗浄した後、5%アンモニア水でpHを8にし、減圧下で濃縮した。残渣をHPLCにより精製することにより表題化合物55.2mgを得た。黄色固体として得た。

MS (ESI) m/z 339 [MH]⁺

実施例2

3-[*(S)*-2-アミノ-6-(3-ニトロピリジン-2-イルアミノ)ヘキサノイル]-1,3-チアゾリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例1の表題化合物35.1mg及び2-クロロ-3-ニトロピリジン15.8mgを用い、実施例1(1)と同様の手法により3-[*(S)*-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-(3-ニトロピリジン-2-イルアミノ)ヘキサノイル]-1,3-チアゾリジン28.4mgを得た。

(2) 上記化合物28.4mgを用い、実施例1(2)と同様の手法により表題化合物10.8mgを黄色固体として得た。

MS (ESI) m/z 340 [MH]⁺

実施例3

3-[*(S)*-2-アミノ-6-(2-シアノ-3-フルオロフェニルアミノ)ヘキサノイル]-1,3-チアゾリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 参考例1の表題化合物351mg及び2,6-ジフルオロベンゾニトリル139mgを用い、実施例1(1)と同様の手法により3-[*(S)*-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-(2-シアノ-3-フルオロフェニルアミノ)ヘキサノイル]-1,3-チアゾリジン250mgを得た。

5 (2) 上記化合物250mgを用い、実施例1(2)と同様の手法により表題化合物110mgを白色固体として得た。

MS (ESI) m/z 337 [MH]⁺

実施例4

3-[*(S)*-2-アミノ-6-(4-ニトロフェニルアミノ)ヘキサノイル]-1,3-チアゾリジンの合成

(1) 参考例1の表題化合物351mg及び4-フルオロニトロベンゼン141mgを用い、実施例1(1)と同様の手法により3-[*(S)*-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-(4-ニトロフェニルアミノ)ヘキサノイル]-1,3-チアゾリジン298mgを得た。

15 (2) 上記化合物298mgを用い、実施例1(2)と同様の手法により表題化合物のトリフルオロ酢酸塩の水溶液を得た。これに炭酸カリウムを加えて酢酸エチルで抽出し、抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより表題化合物66mgを得た。

MS (ESI) m/z 337 [MH]⁺

実施例5

3-[*(S)*-2-アミノ-6-(4-シアノ-2-ニトロフェニルアミノ)ヘキサノイル]-1,3-チアゾリジンの合成

(1) 参考例1の表題化合物351mg及び4-クロロ-3-ニトロベンゾニトリル183mgを用い、実施例1(1)と同様の手法により3-[*(S)*-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-(4-シアノ-2-ニトロフェニルアミノ)ヘキサノイル]-1,3-チアゾリジン404mgを得た。

(2) 上記化合物404mgを用い、実施例1(2)と同様の手法により表題化合物のトリフルオロ酢酸塩の水溶液を得た。これに炭酸カリウムを加えて酢酸エチルで抽出し、抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより表題化合物12

4 mgを得た。

MS (ESI) m/z 364 [MH]⁺

実施例 6

3-[S]-2-アミノ-6-(5-シアノピリジン-2-イルアミノ)ヘキサノイル] -1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

- (1) 参考例 1 の表題化合物 2.00 g 及び 2-クロロ-5-シアノピリジン 1.38 g を用いて、実施例 1 (1) と同様の手法により 3-[S]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-(5-シアノピリジン-2-イルアミノ)ヘキサノイル] -1, 3-チアゾリジン 1.65 g を得た。
- (2) 上記化合物 1.64 g をトリフルオロ酢酸 1.5 mL に溶解し、チオアソール 2.1 mL を加えて終夜攪拌した。トリフルオロ酢酸を留去後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、得られた油状物を酢酸エチルに溶解し、塩酸/酢酸エチルを加えた。析出した固体を濾取することにより、表題化合物 0.443 g を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z 319 [MH]⁺

実施例 7

3-[S]-2-アミノ-6-(4-メタンスルホニルフェニルアミノ)ヘキサノイル] -1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 参考例 2 の表題化合物 1.68 g をジクロロメタン 2.5 mL に溶解し、p-ニトロフェニルカーボネートワングレジン 2.15 g を加え、3 日間攪拌した。溶媒を除去したのち、DMF で 1 回、メタノールとジクロロメタンで交互に 3 回、メタノールで 3 回、レジンを順次洗浄し、減圧下で乾燥した。得られたレジンに 20% ピペリジン/DMF を加えて 5 分間攪拌後濾取する操作を 3 回繰り返し、レジンを DMF で 3 回、ジクロロメタンで 3 回、メタノールで 3 回、順次洗浄し、減圧下で乾燥した。

(2) 上記操作で得られたレジン 700 mg に N-メチルピロリドン 7 mL を加え、4-フルオロフェニルメチルスルホン 54.3 mg とジイソプロピルエチル

アミン 0. 544 mL を加え 100°C で終夜攪拌した。レジンを濾取し、DMF で 3 回、メタノールとジクロロメタンで交互に 3 回、メタノールで 3 回、順次洗浄した。得られたレジンに 50% トリフルオロ酢酸 / ジクロロメタン 7 mL を加え、2 時間攪拌し、レジンを濾去し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を HPLC により精製し、溶出液に炭酸カリウムを加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより表題化合物 26. 9 mg を得た。

MS (ESI) m/z 372 [MH]⁺

実施例 8

3 - [(S) - 2 - アミノ - 6 - (2 - シアノフェニルアミノ) ヘキサノイル] - 1, 3 - チアゾリジンの合成

実施例 7 (1) のレジン 700 mg 及び 2 - フルオロベンゾニトリル 0. 277 mL を用い、実施例 7 (2) と同様の手法により表題化合物 3 mg を得た。

MS (ESI) m/z 319 [MH]⁺

実施例 9

15. 3 - [(S) - 2 - アミノ - 6 - (4 - シアノフェニルアミノ) ヘキサノイル] - 1, 3 - チアゾリジンの合成

実施例 7 (1) のレジン 700 mg 及び 4 - フルオロベンゾニトリル 0. 277 mL を用いて実施例 7 (2) と同様の手法により表題化合物 6. 8 mg を得た。

MS (ESI) m/z 319 [MH]⁺

20 実施例 10

3 - [(S) - 2 - アミノ - 6 - (4 - プロモ - 2 - シアノフェニルアミノ) ヘキサノイル] - 1, 3 - チアゾリジンの合成

実施例 7 (1) のレジン 700 mg 及び 2 - フルオロ - 5 - プロモベンゾニトリル 480 mg を用い、実施例 7 (2) と同様の手法により表題化合物を 24.

25 8 mg 得た。

MS (ESI) m/z 397, 399 [MH]⁺

実施例 11

3 - {(S) - 2 - アミノ - 6 - [4 - シアノ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ] ヘキサノイル} - 1, 3 - チアゾリジンの合成

実施例 7 (1) のレジン 700 mg 及び 4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル) ベンゾニトリル 453 mg を用い、実施例 7 (2) と同様の手法により表題化合物 18.8 mg を得た。

MS (ESI) m/z 387 [MH]⁺

5 実施例 12

3-{(S)-2-アミノ-6-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イルアミノ]ヘキサノイル}-1,3-チアゾリジンの合成

実施例 7 (1) のレジン 700 mg 及び 2,3-ジクロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン 516 mg を用い、実施例 7 (2) と同様の手法により表題

10 化合物を 16.1 mg 得た。

MS (ESI) m/z 397, 399 [MH]⁺

実施例 13

3-{(S)-2-アミノ-6-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]ヘキサノイル}-1,3-チアゾリジンの合成

15 実施例 7 (1) のレジン 700 mg 及び 4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル 453 mg を用い、実施例 7 (2) と同様の手法により表題化合物 80.7 mg を得た。

MS (ESI) m/z 387 [MH]⁺

実施例 14

20 3-[{(S)-2-アミノ-6-(5-ニトロピリジン-2-イルアミノ)ヘキサノイル}-1,3-チアゾリジンの合成

実施例 7 (1) のレジン 700 mg 及び 5-ニトロ-2-クロロピリジン 37.9 mg を用い、実施例 7 (2) と同様の手法により表題化合物 20 mg を得た。

MS (ESI) m/z 340 [MH]⁺

25 実施例 15

3-[{(S)-2-アミノ-6-(2-シアノ-4-フルオロフェニルアミノ)ヘキサノイル}-1,3-チアゾリジンの合成

実施例 7 (1) のレジン 700 mg 及び 2,5-ジフルオロベンゾニトリル 33.4 mg を用い、実施例 7 (2) と同様の手法により表題化合物 7.9 mg を得

た。

MS (ESI) m/z 337 [MH]⁺

実施例 16

3 - [(S) - 2 - アミノ - 6 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニルアミノ)

5 ヘキサノイル] - 1, 3 - チアゾリジンの合成

実施例 7 (1) のレジン 700 mg 及び 3, 4 - ジフルオロベンゾニトリル 3

3.4 mg を用い、実施例 7 (2) と同様の手法により表題化合物 2.4 mg を得た。

MS (ESI) m/z 337 [MH]⁺

実施例 17

10 3 - [(S) - 2 - アミノ - 6 - (3 - クロロ - 2 - シアノフェニルアミノ) ヘキサノイル] - 1, 3 - チアゾリジンの合成

実施例 7 (1) のレジン 700 mg 及び 2 - クロロ - 6 - フルオロベンゾニトリル 3.72 mg を用い、実施例 7 (2) と同様の手法により表題化合物 1.8. 7 mg を得た。

15 MS (ESI) m/z 353, 355 [MH]⁺

実施例 18

3 - [(S) - 2 - アミノ - 6 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニルアミノ) ヘキサノイル] - 1, 3 - チアゾリジンの合成

実施例 7 (1) のレジン 700 mg 及び 2 - クロロ - 4 - フルオロベンゾニトリル 3.72 mg を用い、実施例 7 (2) と同様の手法により表題化合物 5.2. 7 mg を得た。

MS (ESI) m/z 353, 355 [MH]⁺

実施例 19

25 3 - [(S) - 2 - アミノ - 6 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェニルアミノ) ヘキサノイル] - 1, 3 - チアゾリジンの合成

実施例 7 (1) のレジン 700 mg 及び 5 - クロロ - 2 - フルオロベンゾニトリル 3.72 mg を用い、実施例 7 (2) と同様の手法により表題化合物 7.7. 3 mg を得た。

MS (ESI) m/z 353, 355 [MH]⁺

実施例 20

3-[(S) - 2-アミノ-6-(2-ブロモ-4-シアノフェニルアミノ) ヘキサノイル] - 1, 3-チアゾリジンの合成

実施例 7 (1) のレジン 700 mg 及び 3-ブロモ-4-フルオロベンゾニトリル 47.7 mg を用い、実施例 7 (2) と同様の手法により表題化合物 80.3 mg を得た。

MS (ESI) m/z 397, 399 [MH]⁺

実施例 21

3-[(S) - 2-アミノ-6-(2-シアノ-5-ブロモフェニルアミノ) ヘキサノイル] - 1, 3-チアゾリジンの合成

実施例 7 (1) のレジン 700 mg 及び 2-フルオロ-4-ブロモベンゾニトリル 47.7 mg を用い、実施例 7 (2) と同様の手法により表題化合物 54.9 mg を得た。

MS (ESI) m/z 397, 399 [MH]⁺

実施例 22

3-[(S) - 2-アミノ-6-(2-シアノ-4-トリフルオロメチルフェニルアミノ) ヘキサノイル] - 1, 3-チアゾリジンの合成

実施例 7 (1) のレジン 700 mg 及び 2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル 45.4 mg を用い、実施例 7 (2) と同様の手法により表題化合物 73.9 mg を得た。

MS (ESI) m/z 397 [MH]⁺

実施例 23

3-[(S) - 2-アミノ-6-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イルアミノ) ヘキサノイル] - 1, 3-チアゾリジンの合成

実施例 7 (1) のレジン 700 mg 及び 2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン 43.4 mg を用い、実施例 7 (2) と同様の手法により表題化合物 10 mg を得た。

MS (ESI) m/z 363 [MH]⁺

実施例 24

3-[(S) - 2-アミノ-6-(ピリミジン-2-イルアミノ) ヘキサノイル] - 1, 3-チアゾリジンの合成

実施例 7 (1) のレジン 700 mg 及び 2-クロロピリミジン 274 mg を用い、実施例 7 (2) と同様の手法により表題化合物 13.2 mg を得た。

5 MS (ESI) m/z 296 [MH]⁺

実施例 25

3-[(S) - 2-アミノ-6-(4-トリフルオロメチルピリミジン-2-イルアミノ) ヘキサノイル] - 1, 3-チアゾリジンの合成

10 実施例 7 (1) のレジン 700 mg 及び 2-クロロ-4-トリフルオロメチルピリミジン 437 mg を用い、実施例 7 (2) と同様の手法により表題化合物 5.6 mg を得た。

MS (ESI) m/z 364 [MH]⁺

実施例 26

15 3-[(S) - 2-アミノ-6-(3-シアノピリジン-2-イルアミノ) ヘキサノイル] - 1, 3-チアゾリジンの合成

実施例 7 (1) のレジン 700 mg 及び 2-クロロ-3-シアノピリジン 331 mg を用い、実施例 7 (2) と同様の手法により表題化合物 30.8 mg を得た。

MS (ESI) m/z 320 [MH]⁺

実施例 27

3-[(S) - 2-アミノ-6-(2-シアノ-4-ニトロフェニルアミノ) ヘキサノイル] - 1, 3-チアゾリジンの合成

実施例 7 (1) のレジン 700 mg 及び 2-フルオロー-5-ニトロベンゾニトリル 398 mg を用い、実施例 7 (2) と同様の手法により表題化合物 59.4 mg を得た。

MS (ESI) m/z 364 [MH]⁺

実施例 28

3-{ (S) - 2-アミノ-6-[4-(2-トリフルオロメチル-4-キノリル) ピペラジン-1-イル] ヘキサノイル} - 1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩

の合成

- (1) N- α -ベンジルオキシカルボニル-N- ε -tert-ブトキシカルボニル-L-リジン8. 60 g をギ酸50mLに溶解し、室温にて終夜攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸100mLに溶解させ、酢酸ナトリウム5. 85 g 及び亜硝酸ナトリウム4. 68 g を加え、40°Cで終夜攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより (S)-6-アセトキシ-2-(ベンジルオキシカルボニル) アミノヘキサン酸3. 52 gを得た。
- (2) 上記化合物3. 23 g をDMF 60mLに溶解し、チアゾリジン0. 710 9mL、HOBT-水和物1. 68 g 及びEDCの塩酸塩2. 1 g を順次加え、室温下で終夜攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより3-[(S)-6-アセトキシ-2-(ベンジルオキシカルボニル) アミノヘキサノイル]-1, 3-チアゾリジン1. 5 gを得た。
- (3) 上記化合物1. 5 g をメタノール15mLに溶解し、炭酸カリウム0. 69 g を加え、室温にて2時間攪拌した。反応溶液を濾過し、その濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより3-[(S)-2-(ベンジルオキシカルボニル) アミノ-6-ヒドロキシヘキサノイル]-1, 3-チアゾリジン0. 64 g を無色の油状物として得た。
- (4) 上記化合物5. 90 mg 及びトリエチルアミン0. 26 mLをジクロロメタン10mLに溶解し、メタンスルホニルクロリド0. 14 mLを滴下し、室温にて3時間攪拌した。反応液を水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をDMF 10mLに溶解し、1-(2-トリフルオロメチル-4-キノリル) ピペラジン4. 69 mg 及び炭酸カリウム4. 61 mg を加え、80°Cで6時間攪拌した。
- 反応溶液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することにより3-[(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-[4-(2-トリフルオロメチル-4-キノリル) ピペラジン-1-イル] ヘキサノイル]-1, 3-チアゾリジン2. 70 mgを得た。

(5) 上記化合物 260 mg をトリフルオロ酢酸 5 mL に溶解し、チオアニソール 0.5 mL を加えて室温にて終夜攪拌した。トリフルオロ酢酸を留去後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、得られた油状物を酢酸エチルに溶解し、塩酸／酢酸エチルを加えた。析出した固体を濾取することにより、表題化合物 22.9 mg を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z 481 [MH]⁺

実施例 29

3 - { (2S, 4S) - 4 - [4 - (2-ピリミジニル) - 1-ピペラジニル] - 2-ピロリジニルカルボニル} - 1, 3-チアゾリジン・3 塩酸塩の合成
 (1) 参考例 3 の表題化合物 1.50 g 及び 2-(1-ピペラジニル)ピリミジン 0.903 g を 1, 2-ジクロロエタン 25 mL に溶解し、酢酸 0.29 mL 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 2.12 g を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより 3 - { (2S, 4S) - 1-tert-ブトキシカルボニル - 4 - [4 - (2-ピリミジニル) - 1-ピペラジニル] - 2-ピロリジニルカルボニル} - 1, 3-チアゾリジン 2.12 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 2.12 g を 5.6 mol/L 塩酸-エタノール溶液 10 mL に溶解し、室温にて 22 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮することにより表題化合物 2.05 g を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.33 (1H, m), 2.92-4.33 (15H, m), 4.47-4.77 (5H, m), 6.79 (1H, t, J = 4.8 Hz), 8.46 (2H, d, J = 4.8 Hz), 9.14 (1H, br s), 11.01 (1H, br s).

実施例 30

3 - { (2S, 4S) - 4 - [4 - (4-トリフルオロメチル-6-フェニル-2-ピリミジニル) - 1-ピペラジニル] - 2-ピロリジニルカルボニル} - 1;

3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

- (1) 4, 4, 4-トリフルオロ-1-フェニル-1, 3-ブタンジオン 10.
 8 g 及び尿素 6. 01 g をエタノール 25 mL に溶解し、濃塩酸 5 mL を加え、
 2. 5 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、水を加え、クロロホルムで
 5 洗浄した。水層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出物を濾取すること
 により 2-ヒドロキシ-4-フェニル-6-トリフルオロメチルピリミジン 5.
 03 g を淡桃色結晶性粉末として得た。
- (2) 上記化合物 5. 03 g にオキシ塩化リン 7. 8 mL を加え、100°C にて
 9 時間攪拌した。反応液に氷を加え、5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加
 10 えて塩基性とした後、析出物を濾取することにより 2-クロロ-4-フェニル-
 6-トリフルオロメチルピリミジン 5. 71 g を白色固体として得た。
- (3) ピペラジン 25. 8 g を 130°C にて融解し、上記化合物 13. 1 g を加
 え、2 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽
 和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣にヘキサンを加え、析出物
 15 を濾取することにより 1-(4-トリフルオロメチル-6-フェニル-2-ピリ
 ミジニル) ピペラジン 2. 92 g を白色固体として得た。
- (4) 参考例 3 の表題化合物 0. 601 g 及び上記化合物 0. 678 g を用い、
 実施例 29 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブ
 トキカルボニル-4-[4-(4-トリフルオロメチル-6-フェニル-2-
 20 ピリミジニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-
 チアゾリジン 1. 18 g を白色固体して得た。
- (5) 上記化合物 1. 18 g を用い、実施例 29 (2) と同様の手法により表題
 化合物 1. 02 g を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2. 29 (1H, m), 2. 90-4. 05
 25 (15H, m), 4. 37-4. 86 (5H, m), 7. 54-7. 65 (3H,
 m), 7. 76 (1H, s), 8. 27-8. 30 (2H, m), 9. 15 (1
 H, br s), 10. 76 (1H, br s).

実施例 31

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-トリフルオロメチル-4-ピリミジニ

ル) - 1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} - 1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 2-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシピリミジン2. 50 gにオキシ塩化リン15 mLを加え、60°Cにて1時間攪拌した。減圧下で濃縮し、残渣に5 鮑和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより2-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシピリミジン0. 600 gを茶褐色油状物として得た。

(2) ピペラジン845 mgをDMF 6 mLに加熱下溶解させ、40°Cで上記化合物597 mgのDMF溶液1 mLを加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を10 減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより1-(2-トリフルオロメチル-4-ピリミジニル)ピペラジン680 mgを茶褐色固体として得た。

(3) 参考例3の表題化合物0. 832 g及び上記化合物0. 676 gを用い、実施例29(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブ15 トキシカルボニル-4-[4-(2-トリフルオロメチル-4-ピリミジニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} - 1, 3-チアゾリジン1. 28 gを淡褐色固体して得た。

(4) 上記化合物1. 27 gをエタノール3 mLに溶解し、4. 1 mol/L塩酸-エタノール溶液3 mLを加え、室温にて13時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、析出物を濾取することにより表題化合物1. 20 0. 02 gを白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2. 15-2. 33 (1H, m), 2. 90-4. 05 (1. 6H, m), 4. 45-4. 78 (3H, m), 7. 24 (1H, d, J=6. 3Hz), 8. 45 (1H, d, J=6. 3Hz), 9. 12 (1H, br s), 10. 83 (1H, br s), 12. 7 (1H, br s).

実施例32

3-{(2S, 4S)-4-[4-[1-(4-メトキシフェニル)-2-イミダゾリル]-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} - 1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

- (1) 1-ベンジルオキシカルボニルピペラジン6. 35 g をアセトン40mLに溶解し、氷冷下イソチオシアノ酸4-メトキシフェニル5. 19 g を加え、室温下で2日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をジクロロメタン80mLに溶解し、氷冷下ヨウ化メチル2. 7mLを加え、室温にて17時間攪拌した。
- 5 反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより1-ベンジルオキシカルボニル-4-[(メチルチオ) (4-メトキシフェニル) イミノメチル] ピペラジン12. 8g を褐色油状物として得た。
- (2) 上記化合物12. 8g 及びアミノアセトアルデヒドジメチルアセタール6.
- 10 1mLをピリジン60mLに溶解し、110℃で25時間加熱攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣を2mol/L塩酸120mLに溶解し、100℃で1時間加熱した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食
- 15 塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより1-ベンジルオキシカルボニル-4-[1-(4-メトキシフェニル)-2-イミダゾリル] ピペラジン7. 91g を茶褐色油状物として得た。
- (3) 上記化合物7. 91g 及びチオアニソール6mLをトリフルオロ酢酸6.0 mLに溶解し、室温にて6時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をHPLCで精製することにより1-[1-(4-メトキシフェニル)-2-イミダゾリル] ピペラジン0. 628g を無色透明油状物として得た。
- 25 (4) 上記化合物6.24mg 及び参考例3の表題化合物6.01mg を用い、実施例29(1)と同様の手法により3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[1-(4-メトキシフェニル)-2-イミダゾリル]-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン4.16mg を白色固体として得た。

(5) 上記化合物 4 1 1 mg を酢酸エチル 1 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1 mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。析出物を濾取することにより表題化合物 4 1 3 mg を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.04-2.20 (1H, m), 2.82-5.40 (16H, m), 4.42-4.75 (3H, m), 7.15 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.42-7.47 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=8.9 Hz), 9.04 (1H, br s), 10.88 (1H, br s), 14.1 (1H, br s).

実施例 3 3

10 3-[{(2S,4S)-4-[4-(1-フェニル-5-ピラゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルガルボニル}-1,3-チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

15 (1) 3,3-ジエトキシプロピオニ酸エチル 5.34 g をテトラヒドロフラン 6.0 mL に溶解し、室温にて 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 2.9 mL を加え、12 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣を DMF 6.0 mL に懸濁させ、室温にて HOBt 5.16 g、EDC の塩酸塩 6.46 g 及び 1-ベンジルオキシカルボニルピペラジン 6.20 g を加え、室温にて 6 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(3,3-ジエトキシプロピオニル)ピペラジン 10.0 g を油状物として得た。

20 (2) 上記化合物 3.28 g をクロロホルム 3.0 mL に溶解し、氷冷下 50% トリアフルオロ酢酸水溶液 2.0 mL を加え、室温にて 24 時間攪拌した。反応液をクロロホルムにて抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をエタノール 6.0 mL に溶解させ、室温にてフェニルヒドラジン 0.886 mL とメタンスルホン酸 0.060 mL を加え、3 時間攪拌した。反応液にピリジン 1 mL を加え、溶媒を減圧下で留去した。残渣をピリジン 5.0 mL に溶解し、オキシ塩化リン 1.68 mL を加え、室温にて 18

時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(1-フェニル-5-ピラゾリル) ピペラジン 0.218 g を油状物として得た。

(3) 上記化合物 218 mg をメタノール 10 mL に溶解し、1.0% パラジウム / 炭素 200 mg を加え、水素雰囲気下室温にて 6 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮することにより 1-(1-フェニル-5-ピラゾリル) ピペラジン 137 mg を白色粉末として得た。

(4) 上記化合物 137 mg 及び参考例 3 の表題化合物 180 mg を用い、実施例 29 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(1-フェニル-5-ピラゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 204 mg を白色粉末として得た。

(5) 上記化合物 204 mg をメタノール 10 mL に溶解させ、室温にて 4 mol / L の塩酸 / 酢酸エチル 3 mL を加えて 64 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をメタノールに溶解させ、酢酸エチルを加え、析出物を濾取することにより表題化合物 170 mg を白色固体として得た。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.10-2.30 (1H, m), 2.80-4.10 (16H, m), 4.46-4.74 (3H, m), 6.10 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.34-7.37 (1H, m), 7.49-7.52 (2H, m), 7.56 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.79-7.81 (2H, m), 9.07 (1H, br s), 10.65 (1H, br s).

25 実施例 34

3-{(2S, 4S)-4-[4-[1-(4-フルオロフェニル)-5-ピラゾリル]-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 実施例 33 (1) の生成物 5.70 g 及び 4-フルオロフェニルヒドラジ

ン 1. 0.5 g を用い、実施例 3.3 (2) と同様の手法により 1-ベンジルオキシカルボニル-4-[1-(4-フルオロフェニル)-5-ピラゾリル] ピペラジン 0.075 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 6.2 mg と 10% パラジウム/炭素 1.0 mg を用い、実施例 3.3 (3) と同様の手法により 1-[1-(4-フルオロフェニル)-5-ピラゾリル] ピペラジン 4.0 mg を白色粉末として得た。

(3) 上記化合物 4.0 mg 及び参考例 3 の表題化合物 4.8 mg を用い、実施例 2.9 (1) と同様の手法により 3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[1-(4-フルオロフェニル)-5-ピラゾリル]-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル) -1, 3-チアゾリジン 7.6 mg を白色粉末として得た。

(4) 上記化合物 7.6 mg を用い、実施例 3.3 (5) と同様の手法により表題化合物 5.6 mg を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.00-2.33 (1H, m), 2.80-4.10 (16H, m), 4.45-4.74 (3H, m), 6.11 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.29-7.36 (2H, m), 7.56 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.78-7.85 (2H, m), 9.04 (1H, br s), 10.51 (1H, br s).

実施例 3.5

3-((2S, 4S)-4-[1-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-5-ピラゾリル]-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル) -1, 3-チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン 1.03 g を DMF 6.00 mL に溶解し、室温にてジケテン 5.6 mL を 20 分間かけて加えて 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去後、残渣を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより 1-アセトアセチル-4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン 1.29 g を淡褐色粉末として得た。

(2) 上記化合物 3.92 g をエタノール 2.00 mL に溶解し、室温にて 4-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩 2.36 g 及びモレキュラーシーブス 3A 1.0

g を加え、4時間攪拌した。モレキュラーシーブスを濾去し、濾液にピリジン4 mLを加え、溶媒を減圧留去した。残渣をピリジン200mLに溶解させ、室温にてオキシ塩化リン3.0mLを加え、18時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより1-tert-ブトキシカルボニル-4-[1-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-5-ピラゾリル]ピペラジン2.03gを褐色油状物として得た。

(3) 上記化合物2.03gをジクロロメタン20mLに溶解させ、室温にてトリフルオロ酢酸4mLを加えて18時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより1-[1-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-5-ピラゾリル]ピペラジン1.42gを褐色油状物として得た。

(4) 上記化合物1.42g及び参考例3の表題化合物1.36gを用い、実施例29(1)と同様の手法により3-((2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[1-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-5-ピラゾリル]-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル)-1,3-チアゾリジン1.85gを白色粉末として得た。

(5) 上記化合物1.85gをメタノール10mL及びクロロホルム5mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル溶液5mLを加え、18時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮することにより表題化合物1.37gを白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.17 (3H, s); 2.20-2.40 (1H, m), 2.90-4.35 (16H, m), 4.43-4.82 (3H, m), 5.95 (1H, s), 7.21-7.37 (2H, m), 7.74-7.89 (2H, m), 9.13 (1H, b r s), 11.10 (1H, b r s).

実施例36

3-((2S,4S)-4-{4-[1-(2-フルオロフェニル)-3-メチル-5-ピラゾリル]-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル)-1,3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

- (1) 実施例 35 (1) の生成物 1. 92 g をエタノール 50 mL に溶解し、室温にて 2-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩 1. 16 g を加え、4 時間攪拌した。反応液にピリジン 1 mL を加え、溶媒を減圧下で留去した。残渣をピリジン 30 mL に溶解し、室温にてオキシ塩化リン 1. 33 mL を加え、19 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[1-(2-フルオロフェニル)-3-メチル-5-ピラゾリル] ピペラジン 0. 640 g を油状物として得た。
10. (2) 上記化合物 6. 40 mg をジクロロメタン 1. 0 mL に溶解し、室温にてトリフルオロ酢酸 3 mL を加えて 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で留去することにより 1-[1-(2-フルオロフェニル)-3-メチル-5-ピラゾリル] ピペラジン 4. 30 mg を油状物として得た。
15. (3) 上記化合物 4. 30 mg 及び参考例 3 の表題化合物 4. 72 mg を用い、実施例 29 (1) と同様の手法により 3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[1-(2-フルオロフェニル)-3-メチル-5-ピラゾリル]-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 7. 78 mg を淡黄色粉末として得た。
20. (4) 上記化合物 7. 78 mg をジクロロメタン 5 mL に溶解し、室温にてトリフルオロ酢酸 5 mL を加えて 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣を酢酸エチル 20 mL に溶解させた。この溶液に 4 mol/L の塩酸／酢酸エチル 1. 5 mL を加え、析出物を濾取することにより表題化合物 6. 08 mg を白色固体として得た。
25. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2. 03-2. 25 (1H, m), 2. 16 (3H, s), 2. 72-4. 00 (16H, m), 4. 45-4. 71 (3H, m), 5. 91 (1H, s), 7. 32-7. 35 (1H, m), 7. 40-7. 44 (1H, m), 7. 51-7. 57 (2H, m), 9. 02 (1H, br s), 10. 41 (1H, br s).

実施例 3.7

3-((2S, 4S)-4-{4-[1-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-5-ピラゾリル]-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

5 (1) 実施例 3.5 (1) の生成物 5. 10 g 及び 3-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩 3. 22 g を用い、実施例 3.6 (1) と同様の手法により 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[1-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-5-ピラゾリル] ピペラジン 1. 55 g を黄色固体として得た。

10 (2) 上記化合物 1. 55 g を用い、実施例 3.6 (2) と同様の手法により、1-[1-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-5-ピラゾリル] ピペラジン 1. 12 g を油状物として得た。

15 (3) 上記化合物 1. 12 g 及び参考例 3 の表題化合物 1. 17 g を用い、実施例 2.9 (1) と同様の手法により 3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[1-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-5-ピラゾリル]-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 1. 97 g を白色粉末として得た。

(4) 上記化合物 1. 97 g を用い、実施例 3.6 (4) と同様の手法により、表題化合物 1. 60 g を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2. 10-2. 35 (1H, m), 2. 17 (3H, s), 2. 90-4. 15 (16H, m), 4. 46-4. 76 (3H, m), 5. 98 (1H, s), 7. 11-7. 19 (1H, m), 7. 47-7. 55 (1H, m), 7. 59-7. 64 (1H, m), 7. 70-7. 73 (1H, m), 9. 09 (1H, br s), 10. 79 (1H, br s).

実施例 3.8

25 3-((2S, 4S)-4-{4-[1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-5-ピラゾリル]-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 実施例 3.5 (1) 化合物 5. 0 g 及び 4-クロロフェニルヒドラジン塩酸塩 3. 5 g を用い、実施例 3.5 (2) と同様の手法により 1-tert-ブトキ

シカルボニル-4-[1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-5-ピラゾリル]ピペラジン2.2gを褐色固体として得た。

(2) 上記化合物2.2gを用い、実施例36(2)と同様の手法により1-[1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-5-ピラゾリル]ピペラジン1.5gを褐色油状物として得た。

(3) 上記化合物1.5g及び参考例3の表題化合物1.5gを用い、実施例29(1)と同様の手法により3-((2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-5-ピラゾリル]-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル)-1,3-チアゾリジン2.8gを白色固体として得た。

(4) 上記化合物2.8gを酢酸エチル20mLに溶解し、室温にて4mol/Lの塩酸-酢酸エチル40mLを加えて3時間攪拌した。析出物を濾取することにより表題化合物2.2gを白色粉末として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 2.17(3H, s), 2.25-2.40(1H, m), 2.95-4.15(17H, m), 4.46-4.77(3H, m), 5.97(1H, s), 7.48-7.53(2H, m), 9.13(1H, brs), 11.01(1H, brs).

実施例39

3-((2S,4S)-4-[4-[1-(4-シアノフェニル)-3-メチル-5-ピラゾリル]-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル)-1,3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例35(1)の生成物5.0gおよび4-シアノフェニルヒドラジン塩酸塩3.3gを用い、実施例35(2)と同様の手法により1-tert-ブトキシカルボニル-4-[1-(4-シアノフェニル)-3-メチル-5-ピラゾリル]ピペラジン2.7gを淡黄色固体として得た。

(2) 上記化合物2.7gを用い、実施例36(2)と同様の手法により1-[1-(4-シアノフェニル)-3-メチル-5-ピラゾリル]ピペラジン2.1gを淡黄色固体として得た。

(3) 上記化合物2.1g及び参考例3の表題化合物1.8gを用い、実施例2

9 (1) と同様の手法により 3 - ((2S, 4S) - 1 - t e r t - プトキシカルボニル - 4 - {4 - [1 - (4 - シアノフェニル) - 3 - メチル - 5 - ピラゾリル] - 1 - ピペラジニル} - 2 - ピロリジニルカルボニル) - 1, 3 - チアゾリジン 3. 2 g を白色固体として得た。

5 (4) 上記化合物 3. 2 g を用い、実施例 38 (4) と同様の手法により表題化合物 2. 3 g を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2. 19 (3H, s), 2. 20 - 2. 40 (1H, m), 2. 95 - 4. 15 (17H, m), 4. 46 - 4. 77 (3H, m), 6. 05 (1H, s), 7. 91 (2H, d, J = 9. 0 Hz), 8. 08 (2H, d, J = 9. 0 Hz), 9. 13 (1H, b r s), 10. 09 (1H, b r s).

実施例 40

3 - ((2S, 4S) - 4 - {4 - [3 - メチル - 1 - (2 - ピリジル) - 5 - ピラゾリル] - 1 - ピペラジニル} - 2 - ピロリジニルカルボニル) - 1, 3 - チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 実施例 35 (1) の生成物 3. 92 g をエタノール 200 mL に溶解し、室温にて 2 - ヒドラジノピリジン 1. 58 g、メタンスルホン酸 0. 094 mL 及びモレキュラーシーブス 3A 10 g を加え、18 時間攪拌した。モレキュラーシーブスを濾去し、濾液にピリジン 4 mL を加え、溶媒を減圧下で留去した。残渣をピリジン 2.00 mL に溶解し、室温にてオキシ塩化リン 3. 0 mL を加えて 1.8 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより 1 - t e r t - プトキシカルボニル - 4 - [3 - メチル - 1 - (2 - ピリジル) - 5 - ピラゾリル] ピペラジン 230 mg を得た。

(2) 上記化合物 230 mg をジクロロエタン 1.0 mL に溶解し、室温にてトリフルオロ酢酸 2 mL を加えて 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより 1 - [3 - メチル - 1 - (2 - ピリジル) - 5

ーピラゾリル] ピペラジン 180 mgを得た。

(3) 上記化合物 180 mg 及び参考例 3 の表題化合物 222 mg を用い、実施例 29 (1) と同様の手法により 3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[3-メチル-1-(2-ピリジル)-5-ピラゾリル]-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 284 mg を淡黄色油状物として得た。

(4) 上記化合物 284 mg をメタノール 4 mL 及びクロロホルム 2 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル溶液 6 mL を加え、2 時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮することにより表題化合物 176 mg を白色固体として得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ 2.19 (3H, s), 2.24-2.44 (1H, m), 2.88-4.20 (16H, m), 4.42-4.80 (3H, m), 5.99 (1H, s), 7.30-7.40 (1H, m), 7.77 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.92-8.01 (1H, m), 8.46-8.54 (1H, m), 9.14 (1H, br s), 11.05 (1H, br s).

15 実施例 4 1

3-((2S, 4S)-4-{4-[3-メチル-1-(3-ピリジル)-5-ピラゾリル]-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・3マレイン酸塩の合成

(1) 3-アミノピリジン 20 g を濃塩酸 125 mL に溶解し、-10°C にて亜硝酸ナトリウム 15 g の水溶液 40 mL を 20 分間かけて加え、0°C にて 2 時間攪拌した。この溶液を-2°C にて塩化スズ (II) 80 g の濃塩酸溶液 20.0 mL に 20 分間かけて加え、14 時間攪拌した。析出物を濾去して氷を加え、50% 水酸化カリウム水溶液で強塩基性にした後ジクロロメタンで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル 400 mL に溶解し、氷冷下にて 4 mol/L の塩酸-酢酸エチル 55 mL を加え、析出物を濾取することにより 3-ヒドロジノピリジン 2 塩酸塩 18 g を淡黄色固体として得た。

(2) 上記化合物 3.5 g をエタノール 100 mL に懸濁し、室温にて実施例 3 5 (1) の生成物 5.0 g、モレキュラーシーブス 3A 10 g 及びピリジン 2.0 mL を加え、2 時間攪拌した。反応液にピリジン 100 mL を加え、濾過し、濾

- 液を減圧下で濃縮した。残渣をピリジン 100 mL に懸濁し、室温にてオキシ塩化リン 3.8 mL を加え、13時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[3-メチル-1-(3-ピリジル)-5-ピラゾリル]ピペラジン 1.3 g を褐色固体として得た。
- (3) 上記化合物 1.3 g を用い、実施例 3 6 (2) と同様の手法により、1-[3-メチル-1-(3-ピリジル)-5-ピラゾリル]ピペラジン 876 mg を褐色油状物として得た。
- 10 (4) 上記化合物 0.876 g 及び参考例 3 の表題化合物 0.900 g を用い、実施例 2 9 (1) と同様の手法により 3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[3-メチル-1-(3-ピリジル)-5-ピラゾリル]-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル)-1,3-チアゾリジン 1.5 g を褐色油状物として得た。
- 15 (5) 上記化合物 1.5 g を酢酸エチル 20 mL に溶解し、室温にて 4 mol/L の塩酸-酢酸エチル 40 mL を加えて 14 時間攪拌した。反応後、水及び 1 mol/L 塩酸を加え、水層を分け、10 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で強塩基性にした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をエタノール 100 mL に溶解し、氷冷下でマレイン酸 950 mg のエタノール 20 mL 溶液を加え、析出物を濾取することにより表題化合物 1.0 g を白色粉末として得た。
- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.60-1.78 (1H, s), 2.17 (3H, s), 2.50-3.90 (20H, m), 4.42-4.71 (4H, m), 5.91 (1H, s), 6.19 (6H, s), 7.49-7.53 (1H, m), 8.12-8.16 (1H, m), 8.18-8.50 (1H, m), 8.98-8.99 (1H, m).

実施例 4 2

3-((2S, 4S)-4-{4-[3-メチル-1-(4-ピリジル)-5-ピラゾリル]-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル)-1,3-

チアゾリジン・3マレイン酸塩の合成

- (1) 4-クロロピリジン塩酸塩 1.4 g をヒドラジン一水和物 5.0 mL に加え、120°C にて 1 時間攪拌した。反応液に 1 mol/L の水酸化ナトリウム水溶液 100 mL 及び食塩を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチル 100 mL に溶解し、氷冷下にて 4 mol/L の塩酸-酢酸エチル 50 mL を加え、析出物を濾取することにより 4-ヒドラジノピリジン・2 塩酸塩 1.6 g を淡黄色固体として得た。
- (2) 上記化合物 3.5 g 及び実施例 3.5 (1) の生成物 5.0 g を用い、実施例 4.1 (2) と同様の手法により 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[3-メチル-1-(4-ピリジル)-5-ピラゾリル]ピペラジン 3.4 g を淡黄色固体として得た。
- (3) 上記化合物 3.4 g を用い、実施例 3.6 (2) と同様の手法により 1-[3-メチル-1-(4-ピリジル)-5-ピラゾリル]ピペラジン 2.4 g を淡黄色固体として得た。
- (4) 上記化合物 2.4 g 及び参考例 3 の表題化合物 2.5 g を用い、実施例 2.9 (1) と同様の手法により 3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[3-メチル-1-(4-ピリジル)-5-ピラゾリル]-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル -1, 3-チアゾリジン 4.1 g を白色固体として得た。
- (5) 上記化合物 4.1 g を用い、実施例 4.1 (5) と同様の手法によりにより表題化合物 4.3 g を白色粉末として得た。
- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.60-1.80 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.55-3.90 (20H, m), 4.43-4.72 (4H, m), 5.98 (1H, s), 6.18 (6H, s), 7.92-7.94 (2H, m), 8.61-8.63 (2H, m).

実施例 4.3

3-((2S, 4S)-4-{4-[1-(5-シアノ-2-ピリジル)-3-メチル-5-ピラゾリル]-1-ピペラジニル}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

- (1) 2-クロロ-5-シアノピリジン 5.0 g を THF 100 mL に溶解し、ヒドラジン-水和物 9.0 mL に加え 3 時間還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより 2-シアノ-5-ヒドラジノピリジン 4.3 g を薄茶色固体として得た。
- (2) 上記化合物 2.6 g をエタノール 200 mL の懸濁し、室温にて実施例 3 5 (1) の生成物 5.0 g、モレキュラーシーブス 3A 10 g およびメタンスルホン酸 2.6 g を加え 18 時間攪拌した。反応液にピリジン 10 mL を加え、モレキュラーシーブス 3A を濾去にて除き、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をピリジン 200 mL に溶解し、室温にてオキシ塩化リン 3.8 mL を加えて 15 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[1-(5-シアノ-2-ピリジル)-3-メチル-5-ピラゾリル] ピペラジン 1.3 g を淡黄色固体として得た。
- (3) 上記化合物 1.3 g を用い、実施例 3 6 (2) と同様の手法により 1-[1-(5-シアノ-2-ピリジル)-3-メチル-5-ピラゾリル] ピペラジン 1.1 g を褐色固体として得た。
- (4) 上記化合物 1.1 g 及び参考例 3 の表題化合物 0.900 g を用い、実施例 2,9 (1) と同様の手法により 3-((2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[1-(5-シアノ-2-ピリジル)-3-メチル-5-ピラゾリル]-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル) -1,3-チアゾリジン 1.6 g を白色固体として得た。
- (5) 上記化合物 1.6 g を用い、実施例 3 8 (4) と同様の手法により表題化合物 1.3 g を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.21 (3H, s), 2.25-2.45 (1H, m), 2.95-4.19 (17H, m), 4.47-4.77 (3H, m), 6.05 (1H, s), 7.97 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.37 (1H, dd, J=8.7, 2.3 Hz), 8.93 (1H, d, J=2.3

H_z), 9.15 (1H, b r s), 10.80 (1H, b r s).

実施例44

3-{(2S, 4S)-4-[4-(3-トリフルオロメチル-1-フェニル-5-ピラゾリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,

5 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-ベンジルオキシカルボニルピペラジン 19.0 g をピリジン 15.0 mL に溶解し、室温にて無水酢酸 9.0 mL を加えて 18 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に 10% クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより 4-アセチル-1-ベンジルオキシカルボニルピペラジン 22.6 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 7.12 g をテトラヒドロフラン 15.0 mL に溶解し、-78°Cにおいて 1 mol/L リチウムビストリメチルシリルアミド-テトラヒドロフラン溶液 4.1 mL を 40 分かけて滴下した。その温度で 1 時間攪拌後、反応液にトリフルオロ酢酸エチル 4.85 mL のテトラヒドロフラン 20 mL 溶液を加え、ゆっくり室温まで昇温し、18 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより 1-ベンジルオキシカルボニル-4-トリフルオロアセトアセチルピペラジン 7.35 g を淡黄色固体として得た。

(3) 上記化合物 1.96 g およびフェニルヒドラジン 0.540 mL を用い、実施例 3.6 (1) と同様の手法により 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(3-トリフルオロメチル-1-フェニル-5-ピラゾリル) ピペラジン 0.416 g を油状物として得た。

(4) 上記化合物 4.16 mg を用い、実施例 3.3 (3) と同様の手法により 1-(3-トリフルオロメチル-1-フェニル-5-ピラゾリル) ピペラジン 2.86 mg を白色固体として得た。

(5) 上記化合物 2.86 mg 及び参考例 3 の表題化合物 2.80 mg を用い、実施例 2.9 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3-トリフルオロメチル-1-フェニル-5-ピラゾ

リル) - 1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} - 1, 3-チアゾリジン 322 mg を淡褐色粉末として得た。

(6) 上記化合物 322 mg を用い、実施例 33 (5) と同様の手法により表題化合物 294 mg を白色固体として得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ 2.00-2.28 (1H, m), 2.80-4.00 (16H, m), 4.44-4.74 (3H, m), 6.64 (1H, s), 7.44-7.49 (1H, m), 7.54-7.59 (2H, m), 7.77-7.79 (2H, m), 9.03 (1H, brs), 10.55 (1H, brs).

10 実施例 4 5

3-{(2S, 4S)-4-[4-(1H-インダゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} - 1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-(1H-インダゾール-3-イル) ピペラジン 178 mg 及び参考例 15 の表題化合物 264 mg を用い、実施例 29 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(1H-インダゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} - 1, 3-チアゾリジン 442 mg を無色透明油状物として得た。

(2) 上記化合物 442 mg をメタノール 10 mL 及びクロロホルム 5 mL に溶かし、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル溶液 5 mL を加え、18 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮することにより表題化合物 210 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ 2.20-2.48 (1H, m), 2.90-4.30 (16H, m), 4.41-4.80 (3H, m), 7.02 (1H, t, J = 6.9 Hz), 7.25-7.46 (2H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.20 (1H, brs), 10.78 (1H, brs), 12.26 (1H, s), 12.34 (1H, brs).

実施例 4 6

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-トリフルオロメチル-6-メトキシ-2-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} - 1, 3-チ

アゾリジン・2塩酸塩の合成

- (1) p-アニシジン 1.0 g をトルエン 100 mL に溶解し、トリフルオロアセト酢酸エチル 1.2 mL およびモレキュラーシーブス 4 Å 5.0 g を加え 2 時間還流した。モレキュラーシーブス 4 Å を濾去にて除き、濾液を減圧下で濃縮した。
- 5 残渣に 7.5% ポリリン酸 4.0 mL を加え、130°C にて 2 時間攪拌した。反応溶液を氷に注ぎ、析出物を濾取し、乾燥後、クロロホルム-エーテル (1 : 2) の混合溶液で洗浄することにより 4-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシ-6-メトキシキノリン 4.9 g を白色固体として得た。
- (2) 上記化合物 4.9 g をオキシ塩化リン 8.0 mL に加え、100°C にて 3 時間攪拌した。反応液に氷を加え、次いで 4 mol/L の水酸化ナトリウム水溶液を加えて強塩基性とした後、析出物を濾取することにより 2-クロロ-4-トリフルオロメチル-6-メトキシキノリン 4.9 g を白色固体として得た。
- (3) ピペラジン 1.0 g を 130°C にて融解し、上記化合物 4.9 g を加えて 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル及びクロロホルムで抽出した。
- 15 抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより 1-(4-トリフルオロメチル-6-メトキシ-2-キノリル) ピペラジン 5.7 g を黄色固体として得た。
- (4) 上記化合物 1.1 g 及び参考例 3 の表題化合物 0.900 g を用い、実施例 29 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-トリフルオロメチル-6-メトキシ-2-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン 1.7 g を白色固体として得た。
- (5) 上記化合物 1.7 g を用い、実施例 38 (4) と同様の手法により表題化合物 1.6 g を黄色粉末として得た。
- 25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ 2.30-2.45 (1H, m), 2.95-3.17 (3H, m), 3.25-4.25 (15H, m), 4.48-4.78 (5H, m), 7.16 (1H, br s), 7.45 (1H, dd, J=9.0, 2.4 Hz), 7.74 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=9.0 Hz), 9.16 (1H, br s), 11.06 (1H, br s).

実施例 4 7

3 - { (2S, 4S) - 4 - [4 - (4 - トリフォルオロメチル - 8 - メトキシ - 2 - キノリル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

- 5 (1) オルトアニシジン 50 g と 4, 4, 4 - トリフォルオロアセト酢酸エチル 7.3 mL をベンゼン 800 mL に溶解し、p - トルエンスルホン酸一水和物 7.72 g を加えて 20 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣に 75% ポリリン酸 300 mL を加え、9.10 °C にて 6 時間攪拌した。反応液を氷水 3 L に注ぎ、析出した固体を濾取した。そのものを酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより 4 - トリフォルオロメチル - 2 - ヒドロキシ - 8 - メトキシキノリンを含む混合物 31.7 g を淡褐色固体として得た。
- 15 (2) 上記混合物 31.7 g にオキシ塩化リン 48.6 mL を加え、100 °C にて 2 時間攪拌した。反応液に氷を加え、5 mol/L 水酸化ナトリウムを加えて塩基性とした後、析出物を濾取することにより 2 - クロロ - 4 - トリフォルオロメチル - 8 - メトキシキノリンを含む混合物 34.2 g を淡褐色固体として得た。
- (3) ピペラジン 25.8 g を 130 °C にて融解し、上記化合物 13.1 g を加え、3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより 1 - (4 - トリフォルオロメチル - 8 - メトキシ - 2 - キノリル) ピペラジン 5.21 g を淡黄色固体として得た。
- (4) 上記化合物 0.933 g 及び参考例 3 の表題化合物 0.891 g を用い、
25 実施例 29 (1) と同様の手法により 3 - { (2S; 4S) - 1 - tert - プ - トキシカルボニル - 4 - [4 - (4 - トリフォルオロメチル - 8 - メトキシ - 2 - キノリル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン 1.82 g を黄色固体として得た。
- (5) 上記化合物 1.82 g を 4.1 mol/L 塩酸 - エタノール溶液 1 mL に

溶解し、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を留去した。残渣をHPLCにて精製し、4.1 mol/L塩酸-エタノール溶液1mLを加え、減圧下で濃縮することにより表題化合物0.310
5 gを白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.11 (1H, m), 2.67-3.92 (20H, m), 4.29-4.78 (3H, m), 7.04 (1H, m), 7.17-7.25 (2H, m), 7.55 (1H, s), 8.98 (1H, br s), 10.46 (1H, br s).

10 実施例48

3-[(2S, 4S) -4-[4-(2-トリフルオロメチル-6-ヒドロキシ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) p-アニシジン10gをトルエン100mLに溶解し、トリフルオロアセト酢酸エチル12mLおよびモレキュラーシーブス4A 5.0gを加え2時間還流した。モレキュラーシーブス4Aを濾去にて除き、濾液を減圧下で濃縮した。残渣に75%ポリリン酸40mLを加え、130°Cにて2時間攪拌した。反応液を氷に注ぎ、析出物を濾取した。析出物を乾燥後、クロロホルム-エーテル(1:2)の混合溶液を加え、不溶物を濾去にて除き、濾液を減圧下で濃縮することにより2-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシ-6-メトキシキノリンを含む混合物8.1gを油状物として得た。

(2) 上記混合物8.1gを及びオキシ塩化リン12mLを用い、実施例46(2)と同様の手法により4-クロロー-2-トリフルオロメチル-6-メトキシキノリン4.2gを白色固体として得た。

25 (3) 上記化合物4.2gを及びピペラジン10gを用い、実施例46(3)と同様の手法により1-(2-トリフルオロメチル-6-メトキシ-4-キノリル)ピペラジン3.6gを淡黄色固体として得た。

(4) 上記化合物2.2g及び参考例3の表題化合物1.7gを用い、実施例29(1)と同様の手法により3-[(2S, 4S) -1-tert-ブトキシカ

ルボニル-4-[4-(2-トリフルオロメチル-6-メトキシ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン3. 6 g を白色固体として得た。

(5) 上記化合物3. 6 g を酢酸エチル20mLに溶解し、室温にて4mol/Lの塩酸-酢酸エチル100mLを加えて10時間攪拌した。析出物を濾取し、水に溶解し、クロロホルムで洗浄した。その水溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性とした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-トリフルオロメチル-6-メトキシ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン2. 8 g を白色固体として得た。

(6) 上記化合物1. 1 g をジクロロメタン40mLに溶解し、-78°Cにて三臭化ホウ素0. 96mLを加え、室温にて4時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、残渣をHPLCにより精製した。その精製物を酢酸エチルに溶解し、4mol/Lの塩酸-酢酸エチルを加え、析出物を濾取することにより表題化合物236mg を淡黄色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.10-2.39 (1H, m), 2.89-3.99 (17H, m), 4.48-4.77 (3H, m), 7.25 (1H, s), 7.32 (1H, d, J=2.4Hz), 7.43 (1H, dd, J=9.0, 2.4Hz), 7.98 (1H, d, J=9.0Hz), 9.09 (1H, brs), 10.42 (1H, brs), 10.53 (1H, brs).

実施例49

3-{(2S, 4S)-4-[4-(6-トリフルオロメトキシ-2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 4-トリフルオロメチルアニリン25.0g 及びトリフルオロアセト酢酸エチル22.7mLを酢酸140mLに溶解し、室温で23時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣にジフ

エニルエーテル 140 mL を加え、250°C で 1.5 時間攪拌した。反応液にヘキサン 140 mL を加え、析出物を濾取することにより 6-トリフルオロメトキシ-2-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシキノリン 12.0 g を白色結晶性粉末として得た。

- 5 (2) 上記化合物 12.0 g を用い、実施例 46 (2) と同様の手法により 4-クロロ-6-トリフルオロメトキシ-2-トリフルオロメチルキノリン 12.1 g を白色固体として得た。
- (3) 上記化合物 12.1 g を用い、実施例 46 (3) と同様の手法により 1-(6-トリフルオロメトキシ-2-トリフルオロメチル-4-キノリル) ピペラジン 14.3 g を淡黄色固体として得た。
- (4) 上記化合物 402 mg 及び参考例 3 の表題化合物 300 mg を用い、実施例 29 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキカルボニル-4-[4-(6-トリフルオロメトキシ-2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 15 3-チアゾリジン 601 mg を白色固体として得た。
- (5) 上記化合物 601 mg を用い、実施例 29 (2) と同様の手法により表題化合物 521 mg を微黄色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.46 (1H, m), 3.03-3.25 (3H, m), 3.31-4.05 (13H, m), 4.24 (1H, m), 4.52-4.85 (3H, m), 7.52 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.02 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 9.2 Hz), 9.25 (1H, br s), 10.19 (1H, br s).

実施例 50

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-トリフルオロメチル-8-ヒドロキシ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 25 3-チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) オルトアニシジン 50 g と 4, 4, 4-トリフルオロアセト酢酸エチル 7.1. 3 mL をベンゼン 800 mL に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物 7.72 g を加えて 20 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、飽和炭酸水素

ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣に75%ポリリン酸300mLを加え、90°Cにて6時間攪拌した。反応液を氷水3Lに注ぎ、析出した固体を濾取した。

そのものを酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより2-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシ-8-メトキシキノリンを含む混合物31.7gを淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物31.7gにオキシ塩化リン48.6mLを加え、100°Cにて2時間攪拌した。反応液に水を加え、5mol/L水酸化ナトリウムを加えて塩基性とし、析出物を濾取することにより4-クロロ-2-トリフルオロメチル-8-メトキシキノリンを含む混合物34.2gを淡褐色固体として得た。

(3) ピペラジン25.8gを130°Cにて融解し、上記混合物13.1gを加え、3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより1-(2-トリフルオロメチル-8-メトキシ-4-キノリル)ピペラジン8.48gを黄色固体として得た。

(4) 上記化合物0.933g及び参考例3の表題化合物0.891gを用い、実施例29(1)と同様の手法により3-{(2S,4S)-1-tert-ブキシカルボニル-4-[4-(2-トリフルオロメチル-8-メトキシ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアジリジン1.54gを白色固体として得た。

(5) 上記化合物394mgを用い、実施例48(6)と同様の手法により表題化合物109mgを黄色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.34 (1H, m), 2.90-4.23 (17H, m), 4.48-4.81 (3H, m), 7.22 (1H, dd, J = 1.5, 7.2Hz), 7.36 (1H, s), 7.49-7.59 (2H, m), 9.15 (1H, brs), 10.16 (1H, brs), 10.77 (1H, brs).

実施例51

3-{(2S, 4S)-4-[4-(8-エトキシ-2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

- (1) 実施例 50 (3) の生成物 4. 86 g をジクロロメタンに溶解し、-7 5 8°Cにて三臭化ホウ素 7. 39 mLを加え室温で3時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、炭酸水素ナトリウムを加え pH 8とした。クロロホルムで抽出し飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより 1-(2-トリフルオロメチル-8-ヒドロキシ-4-キノリル) ピペラジン 1. 52 g を淡黄色固体として得た。
- 10 (2) 上記化合物 0. 648 g 及び参考例 3 の表題化合物 0. 595 g を用い、実施例 29 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-トリフルオロメチル-8-ヒドロキシ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1. 30 g を微黄色固体として得た。
- 15 (3) 水素化ナトリウム 4.0 mg を DMF 1 mL に懸濁し、氷冷下で上記化合物 2.91 mg を加え、10分間攪拌した。反応液に p-トルエンスルホン酸エチルエステル 2.00 mg を加え、70°Cにて4時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより 3-20 { (2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(8-エトキシ-2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 2.80 mg を微黄色固体として得た。
- (4) 上記化合物 2.80 mg を用い、実施例 47 (5) と同様の手法により表題化合物 1.41 mg を黄色粉末として得た。
- 25 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1. 57 (3H, t, J=6. 9 Hz), 2. 54 (1H, m), 3. 02-4. 17 (16H, m), 4. 19-4. 46 (3H, m), 4. 51-5. 18 (3H, m), 7. 42 (1H, m), 7. 51 (1H, s), 7. 73-7. 77 (2H, m), 9. 33 (1H, br s), 10. 94 (1H, br s).

実施例 5 2

3 - { (2 S, 4 S) - 4 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - 8 - イソプロポキシ - 4 - キノリル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

5 (1) 実施例 5 1 (2) の生成物 291 mg 及び p - トルエンスルホン酸イソプロポキシエステル 161 mg を用い、実施例 5 1 (3) と同様の手法により、3 - { (2 S, 4 S) - 1 - tert - プトキシカルボニル - 4 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - 8 - イソプロポキシ - 4 - キノリル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン 28 mg を無色油状物として得た。

10 (2) 上記化合物 28 mg を用い、実施例 29 (2) と同様の手法により表題化合物 10 mg を黄色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.43 (3H, s), 1.45 (3H, s),
2.45 (1H, m), 3.04 - 3.26 (6H, m), 3.61 - 4.03
15 (10H, m), 4.22 (1H, m), 4.50 - 4.97 (4H, m), 7.
40 (1H, m), 7.44 (1H, s), 7.67 - 7.69 (2H, m),
9.24 (1H, b r s), 10.99 (1H, b r s).

実施例 5 3

20 3 - { (2 S, 4 S) - 4 - [4 - (8 - トリフルオロメトキシ - 2 - トリフルオロメチル - 4 - キノリル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 2 - トリフルオロメチルアニリン 5.10 g を用い、実施例 47 (1) と同様の手法により 8 - トリフルオロメトキシ - 2 - トリフルオロメチル - 4 - ヒドロキシキノリン 0.345 g を白色粉末として得た。

25 (2) 上記化合物 345 mg を用い、実施例 47 (2) と同様の手法により 4 - クロロ - 8 - トリフルオロメトキシ - 2 - トリフルオロメチルキノリン 316 mg を橙色油状物として得た。

(3) 上記化合物 316 mg を用い、実施例 47 (3) と同様の手法により 1 - (8 - トリフルオロメトキシ - 2 - トリフルオロメチル - 4 - キノリル) ピペラ

ジン 3 4 9 m g を黄色油状物として得た。

(4) 上記化合物 3 4 9 m g 及び参考例 3 の表題化合物 2 6 1 m g を用い、実施例 2 9 (1) と同様の手法により 3 - { (2 S, 4 S) - 1 - t e r t - p r o p o x y c a r b o n y l - 4 - [4 - (8 - t r i f u l o c o m e t o x y) - 2 - t r i f u l o c o m e t h y l - 4 - k y n o r i l] - 1 - p e p t a g y n i l] - 2 - p i r o l i z y n i l c a r b o n y l } - 1 , 3 - c h i a z o r i d i n e 5 1 3 m g を白色固体として得た。

(5) 上記化合物 5 1 3 m g を用い、実施例 4 7 (5) と同様の手法により表題化合物 3 6 5 m g を白色粉末として得た。

¹ H-NMR (DMSO-d₆) δ 2. 26 (1H, m), 2. 80 - 4. 19
10. (1.7H, m), 4. 30 - 4. 72 (3H, m), 7. 38 (1H, s), 7.
68 (1H, d d, J = 7. 9, 7. 9 Hz), 7. 82 (1H, d, J = 7.
9 Hz), 8. 06 (1H, d, J = 7. 9 Hz), 9. 06 (1H, b r s),
10. 84 (1H, b r s).

実施例 5 4

15 3 - { (2 S, 4 S) - 4 - {4 - [8 - (2, 2, 2 - t r i f u l o c o m e t o x y) - 2 - t r i f u l o c o m e t h y l - 4 - k y n o r i l] - 1 - p e p t a g y n i l } - 2 - p i r o l i z y n i l c a r b o n y l } - 1 , 3 - c h i a z o r i d i n e · 2 HCl の合成

(1) 実施例 5 1 (2) の生成物 3 4 5 m g を DMF 3 mL に溶解し、炭酸カリウム 1 6.4 m g 及びメタンスルホン酸 2, 2, 2 - t r i f u l o c o m e t h y l e s t e r 21.2 m g を加え、100°C にて 5 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより 3 - { (2 S, 4 S) - 1 - t e r t - p r o p o x y c a r b o n y l - 4 - {4 - [8 - (2, 2, 2 - t r i f u l o c o m e t o x y) - 2 - t r i f u l o c o m e t h y l - 4 - k y n o r i l] - 1 - p e p t a g y n i l } - 2 - p i r o l i z y n i l c a r b o n y l } - 1 , 3 - c h i a z o r i d i n e 28.3 m g を黄色油状物として得た。

(2) 上記化合物 28.3 m g を用い、実施例 4 7 (5) と同様の手法により表題化合物 19 m g を白色粉末として得た。

¹ H-NMR (DMSO-d₆) δ 2. 34 (1H, m), 2. 92 - 4. 21

(17 H, m), 4.49-4.79 (3 H, m), 5.03 (2 H, q, J = 9.0 Hz), 7.44 (1 H, s), 7.51 (1 H, d, J = 7.5 Hz), 7.68 (1 H, dd, J = 7.5, 8.4 Hz), 7.78 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 9.16 (1 H, br s), 10.84 (1 H, br s).

5 実施例 5.5

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-トリフルオロメチル-6, 8-ジメトキシ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 2, 4-ジメトキシアニリン 3.0 g をベンゼン 400 mL に溶解し、トリフルオロアセト酢酸エチル 3.4 mL 及び p-トルエンスルホン酸一水和物 3.7 g を加え、21時間還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣に 75% ポリリン酸 150 mL を加え、130°C にて 2 時間攪拌した。反応溶液を氷に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1 mol/L の塩酸及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣にエタノールを加え、析出物を濾去し、濾液を減圧下で濃縮することにより 2-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシ-6, 8-ジメトキシキノリン 1.2 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 1.2 g 及びオキシ塩化リン 1.7 mL を用い、実施例 4.6 (2) と同様の手法により 4-クロロ-2-トリフルオロメチル-6, 8-ジメトキシキノリン 1.3 g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 1.3 g 及びピペラジン 2.3 g を用い、実施例 4.6 (3) と同様の手法により 1-(2-トリフルオロメチル-6, 8-ジメトキシ-4-キノリル) ピペラジン 1.3 g を淡褐色固体として得た。

(4) 上記化合物 1.2 g 及び参考例 3 の表題化合物 0.900 g を用い、実施例 2.9 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-トリフルオロメチル-6, 8-ジメトキシ-4-キノリル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 2.1 g を白色粉末として得た。

(5) 上記化合物1. 8 g を用い、実施例3.8 (4) と同様の手法により表題化合物1. 4 g を淡黄色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2. 25-2. 43 (1H, m), 2. 97-3. 18 (3H, m), 3. 25-4. 20 (20H, m), 4. 48-4. 75 0 (3H, m), 6. 84 (1H, d, J=2. 4Hz), 6. 95 (1H, d, J=2. 4Hz), 7. 38 (1H, s), 9. 14 (1H, br s), 10. 70 (1H, br s).

実施例5.6
3-[{ (2S, 4S)-4-[4-(3, 5-ジメチル-1-ピラゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) *tert*-ブチルカルバゼート2.6. 4 g をエタノール100mLに溶解し、1-エトキシカルボニル-4-ピペリドン34. 2 g のエタノール80mL溶液を加え、一昼夜攪拌した。5%白金炭素2 g を加え、1気圧の水素下室温にて攪拌した。白金炭素を濾去し、濾液に4mol/L塩酸ジオキサン溶液200mLを加え、50℃に加温した。溶液を冰冷し、析出物を濾取することにより1-エトキシカルボニル-4-ヒドラジノピペリジン・2塩酸塩44. 4 g を白色結晶として得た。

(2) 上記化合物2. 9 g をメタノール10mLに溶解し、トリエチルアミン3. 1mLとアセチルアセトン1. 1 g を加え、室温にて攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより1-エトキシカルボニル-4-(3, 5-ジメチル-1-ピラゾリル) ピペリジン2. 69 g を油状物として得た。

(3) 上記化合物2. 6 g を30%臭化水素-酢酸25mLに溶解し、室温で3日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、炭酸カリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸カリウムで乾燥後、減圧下で濃縮することにより4-(3, 5-ジメチル-1-ピラゾリル) ピペリジン1. 12 g を油状物として得た。

(4) 上記化合物 5.92 mg 及び参考例 3 の表題化合物 9.01 mg を用い、実施例 29 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3, 5-ジメチル-1-ピラゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 8.34 mg を白色固体として得た。

(5) 上記化合物 8.34 mg をメタノール 20 mL 及びクロロホルム 10 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル溶液 10 mL を加え、18 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮することにより表題化合物 4.15 mg を白色固体として得た。
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.90-2.55 (11H, m), 2.90-4.00 (10H, m), 4.24-4.80 (4H, m), 5.81 (1H, m), 9.12 (1H, br s), 10.89 (1H, br s).

実施例 57

3-{(2S, 4S)-4-[4-(3-メチル-5-フェニル-1-ピラゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・3

15 塩酸塩の合成

(1) 実施例 56 (1) の生成物 5.2 g をメタノール 25 mL に溶解し、トリエチルアミン 5.6 mL とジベンゾイルアセトン 3.2 g を加え、室温で 3 日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 1.0% クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより 1-エトキシカルボニル-4-(3-メチル-5-フェニル-1-ピラゾリル) ピペリジン 3.74 g を得た。

(2) 上記化合物 3.1 g を用い、実施例 56 (3) と同様の手法により 4-(3-メチル-5-フェニル-1-ピラゾリル) ピペリジンを結晶物として得た。

(3) 上記化合物 0.796 g 及び参考例 3 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 29 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3-メチル-5-フェニル-1-ピラゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 1.43 g を白色固体として得た。

(4) 上記化合物1. 42 gを用い、実施例31(4)と同様の手法により表題化合物1. 17 gを淡黄色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1. 95-2. 12 (2H, m), 2. 20 (3H, s), 2. 22-2. 37 (1H, m), 2. 87-3. 27 (5H, 5 m), 3. 38-4. 05 (9H, m), 4. 33-4. 76 (4H, m), 6. 13 (1H, s), 7. 42-7. 57 (5H, m), 9. 09 (1H, br s), 10. 79 (1H, br s), 11. 79 (1H, br s).

実施例58

3-{(2S, 4S)-4-[4-(3, 5-ジフェニル-1-ピラゾリル) ピペリジン-1-イル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例56(1)の生成物2. 6 gをメタノール10mLに溶解し、トリエチルアミン2. 8 mLとジベンゾイルメタン2. 2 gを加え、60℃で一昼夜攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、水を加え、析出した結晶を濾取することにより1-エトキシカルボニル-4-(3, 5-ジフェニル-1-ピラゾリル) ピペリジン2. 71 gを結晶物として得た。

(2) 上記化合物2. 7 gを用い、実施例56(3)と同様の手法により4-(3, 5-ジフェニル-1-ピラゾリル) ピペリジン2. 14 gを結晶物として得た。

(3) 上記化合物1. 00 g及び参考例3の表題化合物0. 901 gを用い、実施例29(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3, 5-ジフェニル-1-ピラゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン1. 12 gを無色透明油状物として得た。

(4) 上記化合物1. 12 gをメタノール20mL及びクロロホルム10mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル溶液10mLを加え、18時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮することにより表題化合物0. 804 gを白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2. 00-2. 70 (5H, m), 2. 82-

4. 10 (12H, m), 4. 37-4. 80 (4H, m), 6. 85 (1H, s), 7. 25-7. 63 (8H, m), 7. 74-7. 95 (2H, m)

実施例 59

3-{(2S, 4S)-4-[4-(3-トリフルオロメチル-1-フェニル-5-ピラゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) トリフルオロ酢酸エチル 6. 32 g を *tert*-ブチルメチルエーテル 10 mL に溶解し、室温にて 28% ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 9. 40 g 及び 4-アセチルピリジン 4. 90 g の *tert*-ブチルメチルエーテル 20 mL 溶液を順次加え、22時間攪拌した。反応液に 10% クエン酸水溶液を約 pH 4 になるまで加え、析出物を濾取し、水洗し、乾燥することにより 4-トリフルオロアセトアセチルピリジン 5. 46 g を黄色固体として得た。

(2) 上記化合物 760 mg をエタノール 20 mL に懸濁させ、室温にてフェニルヒドラジン 0. 380 mL を加え、23時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより 4-(3-トリフルオロメチル-1-フェニル-5-ピラゾリル) ピリジン 470 mg を油状物として得た。

(3) 上記化合物 470 mg をアセトニトリル 50 mL に溶解し、ベンジルクロリド 0. 380 mL を加え、24時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え、析出物を濾取した。このものをエタノール 30 mL に溶解し、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム 130 mg を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより 1-ベンジル-4-(3-トリフルオロメチル-1-フェニル-5-ピラゾリル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン 142 mg を油状物として得た。

(4) 上記化合物 142 mg 及びギ酸アンモニウム 240 mg をメタノール 20 mL に溶解し、10% パラジウム/炭素 150 mg を加え、窒素雰囲気下 2 時間

加熱還流した。不溶物を濾去後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより 4-(3-トリフルオロメチル-1-フェニル-5-ピラゾリル) ピペリジン 9.0 mg を油状物として得た。

5 (5) 上記化合物 9.0 mg 及び参考例 3 の表題化合物 9.0 mg を用い、実施例 2
 9 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(3-トリフルオロメチル-1-フェニル-5-ピラゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.3
 4 mg を白色粉末として得た。

10 (6) 上記化合物 1.34 mg を用い、実施例 3.3 (5) と同様の手法により表題
 化合物 9.6 mg を白色固体として得た。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.90-2.30 (5H, m), 2.83-4.00 (13H, m), 4.46-4.71 (3H, m), 6.78 (1H, s), 7.57-7.62 (5H, m), 9.07 (1H, br s), 10.45 (1H, br s), 11.82 (1H, br s).

実施例 6.0

3-{(2S, 4S)-4-[4-(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

20 (1) 1-ベンジルオキシカルボニルイソニペコチン酸 13.1 g, HOB T 1
 1.4 g 及び EDC の塩酸塩 11.4 g をテトラヒドロフラン 200 mL に溶解し、アニリン 5.0 mL を加え、室温にて 17 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、0.5 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより 1-ベンジルオキシカルボニルイソニペコチン酸アニリド 17.0 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 2.00 g、トリフェニルホスフィン 3.10 g 及び 40% アゾジカルボン酸ジイソプロピルートルエン溶液 6.00 g をテトラヒドロフラン 50 mL に溶解し、氷冷下でトリメチルシリルアジド 1.57 mL を加え、室温

にて5日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより1-ベンジルオキシカルボニル-4-(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン4.09gを茶褐色油状物として得た。

5 (3) 上記化合物4.09gをメタノール50mLに溶解し、10%パラジウム／炭素420mgの存在下、1気圧の水素下室温にて攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮することにより4-(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン1.42gを灰色固体として得た。

(4) 上記化合物0.757g及び参考例3の表題化合物0.901gを用い、
10 実施例29(1)と同様の手法により3-{(2S,4S)-1-tert-ブ
トキシカルボニル-4-[4-(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)
ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン1.
07gを白色固体として得た。

(5) 上記化合物1.06gをエタノール4mLに溶解し、7.4mol/L塩
15 酸-エタノール溶液3mLを加え、室温にて11時間攪拌した。析出物を濾取す
ることにより表題化合物0.688gを白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.93-2.34 (5H, m), 2.85-
3.95 (13H, m), 4.43-4.77 (3H, m), 7.69 (5H,
s), 9.12 (1H, b r s), 10.74 (1H, b r s), 12.04
20 (1H, b r s)

実施例6 1
3-{(2S,4S)-4-[4-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-テ
トラゾール-5-イル]ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3
-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

25 (1) イソニペコチン酸19.0gを水150mL及び1,4-ジオキサン30.
0mLに溶解し、氷冷下1mol/L水酸化ナトリウム水溶液150mL及び二
炭酸ジ-tert-ブチル35.3gを加え、室温にて3日間攪拌した。1,4-
-ジオキサンを減圧下で留去し、残渣に5%硫酸水素カリウム水溶液を加え、析
出した固体を濾取することにより、1-tert-ブトキシカルボニルイソニペ

コチニ酸 33.0 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 2.43 g、HOBT 1.95 g 及びEDCの塩酸塩 2.44 g をDMF 50 mLに溶解し、4-フルオロアニリン 1.00 mLを加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に水を加え、析出物を濾取することにより 1-tert-butyl-4-[1-(4-fluorophenyl)-1H-tetrazole-5-yl]benzoic acid 4-fluorophenylamido 2.82 g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 2.82 g を用い、実施例 60 (2) と同様の手法により 1-tert-butyl-4-[1-(4-fluorophenyl)-1H-tetrazole-5-yl]benzoic acid 4-fluorophenylamido 0.916 g を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 916 mg を用い、実施例 36 (2) と同様の手法により 4-[1-(4-fluorophenyl)-1H-tetrazole-5-yl]benzoic acid 342 mg を淡褐色固体として得た。

(5) 上記化合物 338 mg 及び参考例 3 の表題化合物 373 mg を用い、実施例 29 (1) と同様の手法により 3-((2S, 4S)-1-tert-butyl-4-[1-(4-fluorophenyl)-1H-tetrazole-5-yl]benzyl)propanoic acid 514 mg を白色粉末として得た。

(6) 上記化合物 512 mg をメタノール 10 mL 及びクロロホルム 5 mL に溶解させ、室温にて 4 mol/L の塩酸ジオキサン 3 mL を加え 17 時間攪拌した後、反応液を減圧下で濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、酢酸エチルを加えた。析出物を濾取することにより表題化合物 318 mg を白色固体として得た。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.90-2.40 (5H, m), 2.70-3.95 (13H, m), 4.46-4.72 (3H, m), 7.52-7.55 (2H, m), 7.77-7.79 (2H, m), 9.09 (1H, br s), 10.57 (1H, br s), 11.92 (1H, br s).

実施例 62

3-((2S, 4S)-4-[1H-indazole-1-yl]benzyl)-2-propanoylbenzylcarbamate の合成

(1) 2-フルオロベンズアルデヒド 2.48 g をメタノール 20 mL に溶解し、

これに実施例 5 6 (1) の生成物 8. 2 g 及びトリエチルアミン 7. 5 mL のメタノール 20 mL 溶液を滴下した。室温にて 1 時間攪拌した後、減圧下で濃縮し、残渣に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 10% クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を留去した。残渣にヨウ化銅 (I) 0. 38 g とテトラヒドロフラン 40 mL を加え、さらに氷冷下にて *tert*-ブロトキシカリウム 3. 8 g のテトラヒドロフラン 20 mL 溶液を加え、室温にて 4 日間攪拌した。反応液を 10% クエン酸水溶液 20 mL で中和して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより 1-エトキシカルボニル-4-(1H-インダゾール-1-イル) ピペリジン 1. 04 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 0. 90 g を 30% 臭化水素-酢酸 10 mL に溶解し、室温で 4 日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣を炭酸カリウム水で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより 4-(1H-インダゾール-1-イル) ピペリジン 0. 42 g を油状物として得た。

(3) 上記化合物 420 mg 及び参考例 3 の表題化合物 570 mg を用い、実施例 29 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-*tert*-ブロトキシカルボニル-4-[4-(1H-インダゾール-1-イル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 468 mg を無色透明油状物として得た。

(4) 上記化合物 468 mg をメタノール 10 mL 及びクロロホルム 5 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル溶液 5 mL を加え、18 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮することにより表題化合物 283 mg を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2. 00-2. 70 (5H, m), 2. 90-4. 15 (12H, m), 4. 42-4. 80 (3H, m), 4. 90-5. 20 (1H, m), 7. 17 (1H, t, J=7. 4 Hz), 7. 42 (1H, t, J=7. 3 Hz), 7. 67-7. 85 (2H, m), 8. 12 (1H, s).

実施例 6 3

3 - { (2 S, 4 S) - 4 - [4 - (3 - メチル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピペリジノ] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

- 5 (1) 実施例 5 6 (1) の生成物 8. 4 g をメタノール 35 mL に溶解し、トリエチルアミン 9. 5 mL と 2'-フルオロアセトフェノン 4. 05 g を加え、1 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 10% クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を留去した。残渣にヨウ化銅
- 10 (I) 0. 6 g とテトラヒドロフラン 80 mL を加え、さらに氷冷下にて t e r t -ブトキシカリウム 6 g を加え、室温で 5 日間攪拌した。反応液を 10% クエン酸水溶液 40 mL で中和して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより 1 - エトキシカルボニル - 4 - (3 - メチル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピペリジンを得た。
- 15 (2) 上記化合物 2. 3 g を用い、実施例 5 6 (3) と同様の手法により 4 - (3 - メチル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピペリジン 1. 1 g を油状物として得た。
- 20 (3) 上記化合物 710 mg 及び参考例 3 の表題化合物 901 mg を用い、実施例 2 9 (1) と同様の手法により 3 - { (2 S, 4 S) - 1 - t e r t -ブトキシカルボニル - 4 - [4 - (3 - メチル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン 7 93 mg を白色固体として得た。
- 25 (4) 上記化合物 793 mg を用い、実施例 6 2 (4) と同様の手法により表題化合物 580 mg を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2. 00 - 2. 70 (8H, m), 2. 92 - 4. 27 (12H, m), 4. 38 - 4. 80 (3H, m), 4. 80 - 5. 12 (1H, m), 7. 13 (1H, t, J = 7. 2 Hz), 7. 40 (1H, t,

$J = 7.5\text{ Hz}$), 7.56–7.81 (2H, m), 9.15 (1H, br s), 10.80 (1H, br s), 12.14 (1H, br s).

実施例 64

3-[{(2S, 4S)-4-[4-(5-トリフルオロメチル-1-ベンズイミダゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 1-フルオロー-4-トリフルオロメチル-2-ニトロベンゼン 5.1g をテトラヒドロフラン 100mL に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 5.5mL 及び 4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン 5.37g を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-トリフルオロメチル-2-ニトロフェニル)アミノピペリジンを得た。

(2) 上記化合物をエタノール 350mL に溶解し、無水塩化スズ (II) 6.1g を加えて 3 日間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した不溶物を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより 4-(2-アミノ-4-トリフルオロメチルフェニル)アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン 3.58g を得た。

(3) 上記化合物 1.5g にオルトギ酸トリメチル 1.2mL と p-トルエンスルホン酸 0.010g を加えて 90°C で 90 分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮することにより 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-トリフルオロメチル-1-ベンズイミダゾリル)ピペリジンを得た。

(4) 上記化合物をトリフルオロ酢酸 10mL に溶解し、室温にて 30 分攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をジエチルエーテルから結晶化させることにより 4-(5-トリフルオロメチル-1-ベンズイミダゾリル)ピペリジン 960mg を得た。

(5) 上記化合物 64.6 mg 及び参考例 3 の表題化合物 60.1 mg を用い、実施例 29 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-トリフルオロメチル-1-ベンズイミダゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 79.5 mg 5 を白色固体として得た。

(6) 上記化合物 79.1 mg を用い、実施例 60 (5) と同様の手法により表題化合物 55.8 mg を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.25-2.43 (3H, m), 2.60-2.78 (2H, m), 2.98-3.21 (3H, m), 3.27-4.15 10 (9H, m), 4.47-4.80 (3H, m), 4.91-5.07 (1H, m), 7.75 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.14 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.96 (1H, s), 9.21 (1H, br s), 10.87 (1H, br s), 12.51 (1H, br s).

実施例 65

15 3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-トリフルオロメチル-2-メチル-1-ベンズイミダゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 実施例 64 (2) の生成物 1.9 g をジクロロメタン 15 mL に溶解し、無水酢酸 0.500 mL を加えて終夜攪拌した。反応液を減圧下で濃縮すること 20 により 4-(2-アセチルアミノ-4-トリフルオロメチルフェニル)アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピペリジンを得た。

(2) 上記化合物を酢酸 15 mL に溶解し、80°C で終夜攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣を ISOLUTE FLUSH 25 SIL で精製することにより 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(5-トリフルオロメチル-2-メチル-1-ベンズイミダゾリル)ピペリジンを得た。

(3) 上記化合物をトリフルオロ酢酸 20 mL に溶解し、4 時間放置した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンか

ら結晶化させることにより 4-(5-トリフルオロメチル-2-メチル-1-ベンズイミダゾリル) ピペリジン 7.30 mg を得た。

(4) 上記化合物 6.14 mg 及び参考例 3 の表題化合物 6.01 mg を用い、実施例 29 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-トリフルオロメチル-2-メチル-1-ベンズイミダゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 9.02 mg を白色固体として得た。

(5) 上記化合物 8.98 mg を用い、実施例 31 (4) と同様の手法により表題化合物 8.18 mg を白色粉末として得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ 2.20-2.40 (3H, m), 2.87 (3H, s), 2.91-3.20 (5H, m), 3.25-4.20 (9H, m), 4.48-4.79 (3H, m), 4.95-5.09 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.11 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=8.6 Hz), 9.23 (1H, br s), 10.90 (1H, br s), 12.75 (1H, br s).

実施例 6 6

3-{(2S, 4S)-4-[4-(6-フルオロー-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジンの合成

20 (1) エタノール 7.6 g とクロロホルム 11.0 mL の混合溶液に、氷冷下塩化アセチル 1.07 mL を滴下した。30 分間攪拌後、氷冷下 1-ベンジルオキシカルボニル-4-シアノピペリジン 12.2 g のクロロホルム 11.0 mL 溶液を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮することにより 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(エトキシカルボイミドイル) ピペリジン・塩酸塩 15.4 g を白色固体として得た。

25 (2) 上記化合物 3.07 g 及び 2-アミノ-5-フルオロフェノール 1.64 g をエタノール 6.0 mL に溶解し、10 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に 1.0 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 1-ベン

ジルオキシカルボニル-4-(6-フルオロー-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン2.51gを褐色固体として得た。

(3) 上記化合物2.50gを用い、実施例3.3(3)と同様の手法により4-(6-フルオロー-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン1.46gを褐色固体として得た。

(4) 上記化合物529mg及び参考例3の表題化合物601mgを用い、実施例2.9(1)と同様の手法により3-{(2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(6-フルオロー-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン8.79mgを白色固体として得た。

(5) 上記化合物874mgをエタノール3mLに溶解し、7.4mol/L塩酸-エタノール溶液1.5mLに室温下14時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ジエチルエーテルから結晶化することにより表題化合物213mgを白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.52-1.63 (1H, m), 1.70-1.87 (2H, m), 2.02-2.23 (4H, m), 2.25-2.36 (1H, m), 2.68-3.12 (8H, m), 3.57-3.98 (3H, m), 4.40-4.71 (2H, m), 7.71-7.27 (1H, m), 7.66-7.76 (2H, m).

実施例6.7

3-{(2S,4S)-4-[4-(6-メトキシ-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 実施例6.6(1)の生成物1.54g及び2-アミノ-5-メトキシフェノール1.01gを用い、実施例6.6(2)と同様の手法により1-ベンジルオキシカルボニル-4-(6-メトキシ-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン1.61gを茶色油状物として得た。

(2) 上記化合物1. 60 g を用い、実施例33(3)と同様の手法により4-(6-メトキシ-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン0.951 g を赤茶色固体として得た。

(3) 上記化合物557 mg 及び参考例3の表題化合物601 mg を用い、実施例29(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(6-メトキシ-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン885 mg を白色固体として得た。

(4) 上記化合物881 mg を酢酸エチル2 mLに溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル溶液4.3 mLを加え、室温にて14時間攪拌した。析出物を濾取することにより表題化合物780 mg を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.10-2.45 (6H, m), 2.91-4.08 (15H, m), 4.45-4.78 (3H, m), 6.96 (1H, dd, J=8.7, 2.3 Hz), 7.34 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.59 (1H, d, J=8.7 Hz), 9.13 (1H, br s), 10.72 (1H, br s), 12.08 (1H, br s).

実施例68

3-{(2S, 4S)-4-[4-[3-トリフルオロメチル-1-(4-メトキシフェニル)-5-ピラゾリル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル}-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例59(1) 化合物1. 54 g と4-メトキシフェニルヒドラジン・塩酸塩1. 36 g 及びピリジン630 μL を用い、実施例59(2)と同様の手法により4-[3-トリフルオロメチル-1-(4-メトキシフェニル)-5-ピラゾリル]ピリジン2.26 g を油状物として得た。

(2) 実施例59(3)と同様の手法により、上記化合物2.26 g 及びベンジルクロリド1.63 mLを用いてピリジニウム塩とした後、水素化ホウ素ナトリウム0.540 g で還元することにより1-ベンジル-4-[3-トリフルオロメチル-1-(4-メトキシフェニル)-5-ピラゾリル]-1, 2, 3, 6-

テトラヒドロピリジン 1. 79 g を油状物として得た。

(3) 上記化合物 1. 65 g をジクロロメタン 40 mL に溶解し、氷冷下クロロ炭酸 1-クロロエチル 0. 520 mL を加え、室温にて 24 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣にメタノール 30 mL を加え、1 時間加熱還流した。

5 溶媒を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製することにより 4-[3-トリフルオロメチル-1-(4-メトキシフェニル)-5-ピラゾリル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン 1. 10 g を油状物として得た。

10 (4) 上記化合物 1. 05 g 及び参考例 3 の表題化合物 0. 890 g を用い、実施例 29 (1) と同様の手法により 3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[3-トリフルオロメチル-1-(4-メトキシフェニル)-5-ピラゾリル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-2-ピロリジニルカルボニル) -1, 3-チアゾリジン 1. 70 g を淡黄色粉末として得た。

(5) 上記化合物 762 mg を用い、実施例 36 (4) と同様の手法により表題化合物 648 mg を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2. 00-2. 65 (2H, m), 2. 78-4. 10 (13H, m), 3. 83 (3H, s), 4. 46-20 4. 72 (3H, m), 5. 72 (1H, s), 7. 03 (1H, s), 7. 52-7. 55 (2H, m), 7. 07 (2H, d, J=8. 9 Hz), 7. 45 (2H, d, J=8. 9 Hz), 9. 04 (1H, br s), 10. 35 (1H, br s).

なお、上記実施例で得られた化合物の構造を表 1~9 にまとめて示す。

表1

| 実施例番号 | Y | n | 塩 |
|-------|---|---|----------------------------------|
| | | | |
| 1 | | 4 | $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ |
| 2 | | 4 | $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ |
| 3 | | 4 | $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ |
| 4 | | 4 | --- |
| 5 | | 4 | --- |
| 6 | | 4 | 2HCl |
| 7 | | 4 | --- |
| 8 | | 4 | --- |
| 9 | | 4 | --- |

表 2

| 実施例番号 | Y | n | 塩 |
|-------|---|---|-----|
| 10 | | 4 | --- |
| 11 | | 4 | --- |
| 12 | | 4 | --- |
| 13 | | 4 | --- |
| 14 | | 4 | --- |
| 15 | | 4 | --- |
| 16 | | 4 | --- |
| 17 | | 4 | --- |
| 18 | | 4 | --- |

表 3

| 実施例番号 | Y | n | 塩 |
|-------|---|---|-----|
| 19 | | 4 | --- |
| 20 | | 4 | --- |
| 21 | | 4 | --- |
| 22 | | 4 | --- |
| 23 | | 4 | --- |
| 24 | | 4 | --- |
| 25 | | 4 | --- |
| 26 | | 4 | --- |
| 27 | | 4 | --- |
| 28 | | 4 | --- |

表4

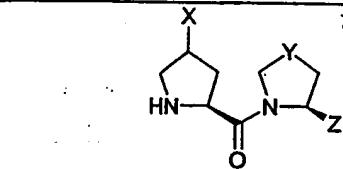
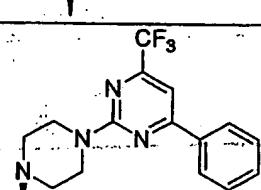
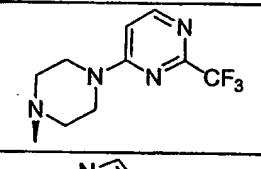
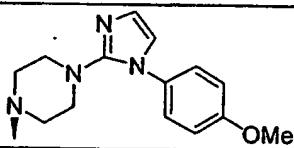
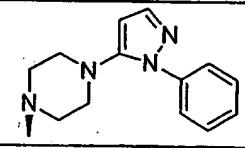
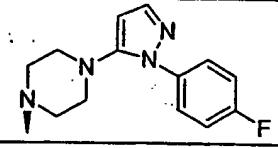
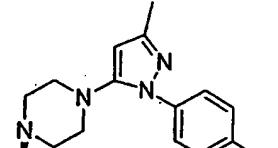
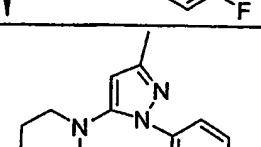
| 実施例番号 | X | Y | Z | 塩 | |
|-------|---|---|---|------|--|
| | | | | | |
| 29 |  | S | H | 3HCl | |
| 30 |  | S | H | 2HCl | |
| 31 |  | S | H | 2HCl | |
| 32 |  | S | H | 3HCl | |
| 33 |  | S | H | 3HCl | |
| 34 |  | S | H | 3HCl | |
| 35 |  | S | H | 3HCl | |
| 36 |  | S | H | 3HCl | |

表5

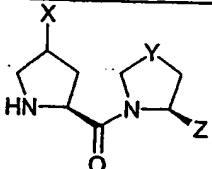
| 実施例番号 |  | | | 塩 |
|-------|---|---|---|--------|
| | X | Y | Z | |
| 37 | | S | H | 3HCl |
| 38 | | S | H | 3HCl |
| 39 | | S | H | 2HCl |
| 40 | | S | H | 2HCl |
| 41 | | S | H | 3マレイン酸 |
| 42 | | S | H | 3マレイン酸 |
| 43 | | S | H | 2HCl |

表 6

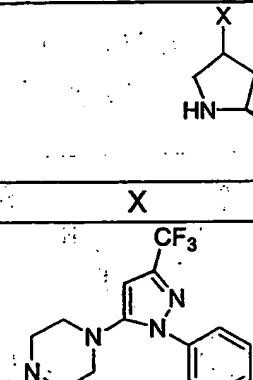
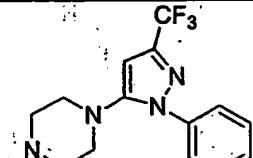
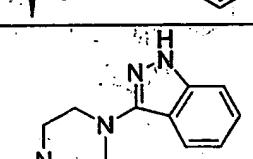
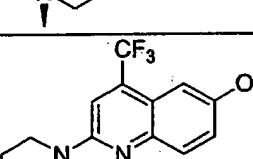
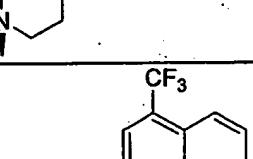
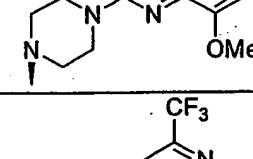
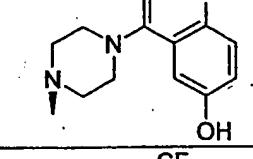
| 実施例番号 |  | | | 塩 |
|-------|---|---|---|------|
| | X | Y | Z | |
| 44 |  | S | H | 3HCl |
| 45 |  | S | H | 3HCl |
| 46 |  | S | H | 2HCl |
| 47 |  | S | H | 3HCl |
| 48 |  | S | H | 2HCl |
| 49 |  | S | H | 2HCl |

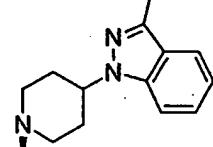
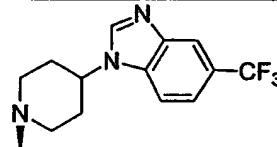
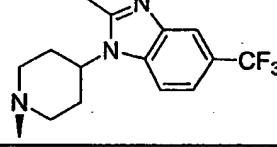
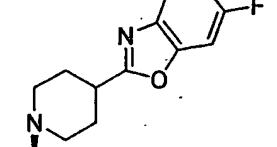
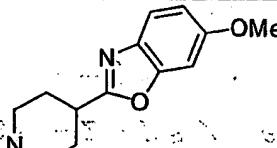
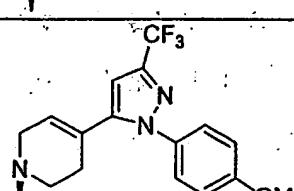
表 7

| 実施例番号 | X | Y | Z | 塩 |
|-------|---|---|---|------|
| | | | | |
| 50 | | S | H | 3HCl |
| 51 | | S | H | 3HCl |
| 52 | | S | H | 3HCl |
| 53 | | S | H | 2HCl |
| 54 | | S | H | 2HCl |
| 55 | | S | H | 2HCl |

表 8

| 実施例番号 | | | | 塩 |
|-------|---|---|---|---------------------------|
| | X | Y | Z | |
| 56 | | S | H | 3HCl 5H ₂ O |
| 57 | | S | H | 3HCl |
| 58 | | S | H | 2HCl |
| 59 | | S | H | 2HCl |
| 60 | | S | H | 2HCl |
| 61 | | S | H | 2HCl |
| 62 | | S | H | 2HCl |

表 9

| 実施例番号 | X | Y | Z | 塩 | |
|-------|---|---|---|------|--|
| | | | | | |
| 63 |  | S | H | 2HCl | |
| 64 |  | S | H | 3HCl | |
| 65 |  | S | H | 3HCl | |
| 66 |  | S | H | - | |
| 67 |  | S | H | 3HCl | |
| 68 |  | S | H | 2HCl | |

上記実施例と同様の方法により、下記化合物を合成することができる。

3 - [(S) - 2 - アミノ - 6 - (4 - ベンゼンスルホニルフェニルアミノ)
 ヘキサノイル] - 1, 3 - チアゾリジン、3 - { (S) - 2 - アミノ - 6 - [N
 - (4 - メタンスルホニルフェニル) - N - メチルアミノ] ヘキサノイル} - 1,
 5 3 - チアゾリジン、3 - { (S) - 2 - アミノ - 6 - [N - (5 - シアノピリジ
 ン - 2 - イル) - N - メチルアミノ] ヘキサノイル} - 1, 3 - チアゾリジン、
 3 - { (S) - 2 - アミノ - 6 - [N - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - N
 - ベンジルアミノ] ヘキサノイル} - 1, 3 - チアゾリジン、1 - [(S) - 2
 - アミノ - 6 - (4 - メタシスルホニルフェニルアミノ) ヘキサノイル] ピロリ
 10 ジン、1 - [(S) - 2 - アミノ - 6 - (5 - シアノピリジン - 2 - イルアミ
 ノ) ヘキサノイル] ピロリジン、3 - [(S) - 2 - アミノ - 6 - (5, 6 - ジ
 シアノピリジン - 2 - イルアミノ) ヘキサノイル] - 1, 3 - チアゾリジン、3
 - [(S) - 2 - アミノ - 6 - (3, 4 - ジシアノフェニルアミノ) ヘキサノイ
 ル] - 1, 3 - チアゾリジン、3 - { (S) - 2 - アミノ - 6 - [4 - (4 - ニ
 15 トロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] ヘキサノイル} - 1, 3 - チアゾリジン、
 3 - { (S) - 2 - アミノ - 6 - [4 - (3, 5 - ジクロロフェニル) ピペラジ
 ン - 1 - イル] ヘキサノイル} - 1, 3 - チアゾリジン、3 - { (S) - 2 - ア
 ミノ - 6 - [4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] ヘキサノイ
 ル} - 1, 3 - チアゾリジン、3 - { (S) - 2 - アミノ - 6 - [4 - (ピリジ
 20 ン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] ヘキサノイル} - 1, 3 - チアゾリジン、
 3 - { (S) - 2 - アミノ - 6 - [4 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) ピペ
 ラジン - 1 - イル] ヘキサノイル} - 1, 3 - チアゾリジン、3 - { (S) - 2
 - アミノ - 6 - [4 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イ
 ル] ヘキサノイル} - 1, 3 - チアゾリジン、3 - { (S) - 2 - アミノ - 6 -
 25 [4 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] ヘキサノイ
 ル} - 1, 3 - チアゾリジン、3 - { (S) - 2 - アミノ - 6 - [4 - (5 - ト
 リフルオロメチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] ヘキサノイル}
 - 1, 3 - チアゾリジン、3 - { (S) - 2 - アミノ - 6 - [4 - (5 - カルボ
 キシピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] ヘキサノイル} - 1, 3 - チ

アゾリジン、3-((S)-2-アミノ-6-{4-[5-(エトキシカルボニル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}ヘキサノイル)-1, 3-チ
 アゾリジン、3-{(S)-2-アミノ-6-[4-(5-カルバモイルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ヘキサノイル}-1, 3-チアゾリジン、
 5 3-{(S)-2-アミノ-6-[4-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]ヘキサノイル}-1, 3-チアゾリジン、3-{(S)-2-アミノ-6-[4-(1-フェニル-2-イミダゾリル)ピペラジン-1-イル]ヘキサノイル}-1, 3-チアゾリジン、3-{(S)-2-アミノ-6-[4-(1-フェニル-5-ピラゾリル)ピペラジン-1-イル]ヘ
 10 キサノイル}-1, 3-チアゾリジン、3-{(S)-2-アミノ-6-[4-(3-メチル-1-フェニル-5-ピラゾリル)ピペラジン-1-イル]ヘキサノイル}-1, 3-チアゾリジン、3-{(S)-2-アミノ-6-{4-[1-(ピリジン-2-イル)-5-ピラゾリル]ピペラジン-1-イル}ヘキサノイル}-1, 3-チアゾリジン、3-{(S)-2-アミノ-6-{4-[4-(4-シアノフェニル)-2-チアゾリル]ピペラジン-1-イル}ヘキサノイル}-1, 3-チアゾリジン、3-{(S)-2-アミノ-6-[4-(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル]ヘキサノイル}-1, 3-チアゾリジン、3-{(S)-2-アミノ-6-[4-(1-イソキノリル)ピペラジン-1-イル]ヘキサノイル}-1, 3-チアゾリジン、
 15 3-{(S)-2-アミノ-6-[4-(4-シアノ-1-イソキノリル)ピペラジン-1-イル]ヘキサノイル}-1, 3-チアゾリジン、3-{(S)-2-アミノ-6-[4-(4-キノリル)ピペラジン-1-イル]ヘキサノイル}-1, 3-チアゾリジン、3-{(S)-2-アミノ-6-[4-(2-メチル-4-キノリル)ピペラジン-1-イル]ヘキサノイル}-1, 3-チアゾリジン、
 20 3-{(S)-2-アミノ-6-[4-(2-トリフルオロメチル-6-メトキシ-4-キノリル)ピペラジン-1-イル]ヘキサノイル}-1, 3-チアゾリジン、3-{(S)-2-アミノ-6-[4-(2-トリフルオロメチル-8-メトキシ-4-キノリル)ピペラジン-1-イル]ヘキサノイル}-1, 3-チアゾリジン、3-{(S)-2-アミノ-6-[4-(6-クロロ-2-トリフ

ルオロメチル-4-キノリル) ピペラジン-1-イル]ヘキサノイル} - 1, 3
 -チアゾリジン、3 - { (S) - 2-アミノ-6-[4- (2-トリフルオロメ
 チル-6, 8-ジメトキシ-4-キノリル) ピペラジン-1-イル]ヘキサノイ
 ル} - 1, 3-チアゾリジン、3 - { (S) - 2-アミノ-6-[4- (2-シ
 5 アノ-4-キノリル) ピペラジン-1-イル]ヘキサノイル} - 1, 3-チアゾ
 リジン、3 - { (S) - 2-アミノ-6-[4- (4-キナゾリニル) ピペラジ
 ン-1-イル]ヘキサノイル} - 1, 3-チアゾリジン、3 - { (S) - 2-ア
 ミノ-6-[4- (2-トリフルオロメチル-4-キナゾリニル) ピペラジン-
 10 1-イル]ヘキサノイル} - 1, 3-チアゾリジン、3 - { (S) - 2-アミノ
 -6-[4- (2-ベンズイミダゾリル) ピペラジン-1-イル]ヘキサノイル}
 - 1, 3-チアゾリジン、3 - { (S) - 2-アミノ-6-[4- (5-シアノ
 -2-ベンズイミダゾリル) ピペラジン-1-イル]ヘキサノイル} - 1, 3-
 チアゾリジン、3 - { (S) - 2-アミノ-6-[4- (1-メチル-2-ベン
 ズイミダゾリル) ピペラジン-1-イル]ヘキサノイル} - 1, 3-チアゾリジ
 15 ン、3 - { (S) - 2-アミノ-6-[4- (1-フェニル-2-ベンズイミダ
 ゾリル) ピペラジン-1-イル]ヘキサノイル} - 1, 3-チアゾリジン、3 -
 { (S) - 2-アミノ-6-[4- (2-ベンズオキサゾリル) ピペラジン-1
 -イル]ヘキサノイル} - 1, 3-チアゾリジン、3 - { (S) - 2-アミノ-
 6-[4- (5-シアノ-2-ベンズオキサゾリル) ピペラジン-1-イル]ヘキ
 20 サノイル} - 1; 3-チアゾリジン、3 - { (S) - 2-アミノ-6-[4-
 (5-メトキシ-2-ベンズオキサゾリル) ピペラジン-1-イル]ヘキサノイ
 ル} - 1, 3-チアゾリジン、3 - { (S) - 2-アミノ-6-[4- (2-ベ
 ンゾチアゾリル) ピペラジン-1-イル]ヘキサノイル} - 1, 3-チアゾリジ
 ン、3 - { (S) - 2-アミノ-6-[4- (5-シアノ-2-ベンゾチアゾリ
 25 ル) ピペラジン-1-イル]ヘキサノイル} - 1, 3-チアゾリジン、3 -
 { (S) - 2-アミノ-6-[4- (5-メトキシ-2-ベンゾチアゾリル) ピ
 ペラジン-1-イル]ヘキサノイル} - 1, 3-チアゾリジン、3 - { (S) -
 2-アミノ-6-[4- (5-クロロ-2-ベンゾチアゾリル) ピペラジン-1
 -イル]ヘキサノイル} - 1, 3-チアゾリジン、3 - { (S) - 2-アミノ-

6-[4-(6-シアノ-2-ベンゾチアゾリル) ピペラジン-1-イル]ヘキサノイル} -1, 3-チアゾリジン、3-{(S)-2-アミノ-6-[4-(6-メトキシ-2-ベンゾチアゾリル) ピペラジン-1-イル]ヘキサノイル} -1, 3-チアゾリジン、3-{(S)-2-アミノ-6-[4-(6-クロロ-2-ベンゾチアゾリル) ピペラジン-1-イル]ヘキサノイル} -1, 3-チアゾリジン、3-{(S)-2-アミノ-6-[4-(3-ベンズ[d]イソキサゾリル) ピペラジン-1-イル]ヘキサノイル} -1, 3-チアゾリジン、3-{(S)-2-アミノ-6-[4-(5-シアノ-3-ベンズ[d]イソキサゾリル) ピペラジン-1-イル]ヘキサノイル} -1, 3-チアゾリジン、3-{(S)-2-アミノ-6-[4-(3-ベンズ[d]イソチアゾリル) ピペラジン-1-イル]ヘキサノイル} -1, 3-チアゾリジン、3-{(S)-2-アミノ-6-[4-(1-フェニル-5-ピラゾリル) ピペリジノ]ヘキサノイル} -1, 3-チアゾリジン、3-{(S)-2-アミノ-6-[4-(3-メチル-1-フェニル-5-ピラゾリル) ピペリジノ]ヘキサノイル} -1, 3-チアゾリジン、3-{(S)-2-アミノ-6-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-5-ピラゾリル] ピペリジノ]ヘキサノイル} -1, 3-チアゾリジン、3-{(S)-2-アミノ-6-[4-[4-(4-シアノフェニル)-2-チアゾリル] ピペリジノ]ヘキサノイル} -1, 3-チアゾリジン、3-{(S)-2-アミノ-6-[4-[1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル] ピペリジノ]ヘキサノイル} -1, 3-チアゾリジン、3-{(S)-2-アミノ-6-[4-(2-ベンズイミダゾリル) ピペリジノ]ヘキサノイル} -1, 3-チアゾリジン、3-{(S)-2-アミノ-6-[4-(2-ベンズイミダゾリル) ピペリジノ]ヘキサノイル} -1, 3-チアゾリジン、3-{(S)-2-アミノ-6-[4-(5-シアノ-2-ベンズイミダゾリル) ピペリジノ]ヘキサノイル} -1, 3-チアゾリジン、3-{(S)-2-アミノ-6-[4-(1-メチル-2-ベンズイミダゾリル) ピペリジノ]ヘキサノイル} -1, 3-チアゾリジン、3-{(S)-2-アミノ-6-[4-(1-フェニル-2-ベンズイミダゾリル) ピペリジノ]ヘキサノイル} -1, 3-チアゾリジン、3-{(S)-2-アミノ-6-[4-(2-ベンズオキサゾリル) ピペリジノ]ヘキ

サノイル} - 1, 3-チアゾリジン、3- { (S) - 2-アミノ-6-[4-
 (5-シアノ-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジノ]ヘキサノイル} - 1, 3
 -チアゾリジン、3- { (S) - 2-アミノ-6-[4- (5-メトキシ-2-
 ベンズオキサゾリル) ピペリジノ]ヘキサノイル} - 1, 3-チアゾリジン、3
 5 - { (S) - 2-アミノ-6-[4- (5-クロロ-2-ベンズオキサゾリル)
 ピペリジノ]ヘキサノイル} - 1, 3-チアゾリジン、3- { (S) - 2-アミ
 ノ-6-[4- (2-ベンゾチアゾリル) ピペリジノ]ヘキサノイル} - 1, 3-
 チアゾリジン、3- { (S) - 2-アミノ-6-[4- (5-シアノ-2-ベン
 ゾチアゾリル) ピペリジノ]ヘキサノイル} - 1, 3-チアゾリジン、3-
 10 { (S) - 2-アミノ-6-[4- (5-メトキシ-2-ベンゾチアゾリル) ピ
 ペリジノ]ヘキサノイル} - 1, 3-チアゾリジン、3- { (S) - 2-アミ
 ノ-6-[4- (5-クロロ-2-ベンゾチアゾリル) ピペリジノ]ヘキサノイル}
 - 1, 3-チアゾリジン、3- { (S) - 2-アミノ-6-[4- (6-シアノ
 - 2-ベンゾチアゾリル) ピペリジノ]ヘキサノイル} - 1, 3-チアゾリジン、
 15 3- { (S) - 2-アミノ-6-[4- (6-メトキシ-2-ベンゾチアゾリ
 ル) ピペリジノ]ヘキサノイル} - 1, 3-チアゾリジン、3- { (S) - 2-
 アミノ-6-[4- (6-クロロ-2-ベンゾチアゾリル) ピペリジノ]ヘキサノ
 イル} - 1, 3-チアゾリジン、3- { (S) - 2-アミノ-6-[4- (3-
 ベンズ [d] イソキサゾリル) ピペリジノ]ヘキサノイル} - 1, 3-チアゾリ
 20 ジン、3- { (S) - 2-アミノ-6-[4- (5-シアノ-3-ベンズ [d]
 イソキサゾリル) ピペリジノ]ヘキサノイル} - 1, 3-チアゾリジン、3-
 { (S) - 2-アミノ-6-[4- (3-ベンズ [d] イソチアゾリル) ピペリ
 ジノ]ヘキサノイル} - 1, 3-チアゾリジン、3- { (2 S, 4 S) - 4-
 [4- (5, 6-ジシアノ-2-ピリジル) - 1-ピペラジニル] - 2-ピロリ
 25 ジニルカルボニル} - 1, 3-チアゾリジン、3- { (2 S, 4 S) - 4- [4
 - (3-ニトロ-2-ピリジル) - 1-ピペラジニル] - 2-ピロリジニルカル
 ボニル} - 1, 3-チアゾリジン、3- { (2 S, 4 S) - 4- [4- (2-シ
 アノ-4-ピリミジニル) - 1-ピペラジニル] - 2-ピロリジニルカルボニ
 ル} - 1, 3-チアゾリジン、3- { (2 S, 4 S) - 4- [4- (4-シアノ

-2-フェニルフェニル) -1-ピペラジニル] -2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン、3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-シアノ-2-ピリジルフェニル)-1-ピペラジニル] -2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン、3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-3-フェニル-2-ピリジル)-1-ピペラジニル] -2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン、3-{(2S, 4S)-4-[4-(1-フェニル-2-ピロリル)-1-ピペラジニル] -2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン、3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-メチル-1-フェニル-2-ピロリル)-1-ピペラジニル] -2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン、3-{(2S, 4S)-4-[4-[1-(2-ピリジル)-2-ピロリル]-1-ピペラジニル] -2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン、3-{(2S, 4S)-4-[4-[4-メチル-1-(2-ピリジル)-2-ピロリル]-1-ピペラジニル] -2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン、3-{(2S, 4S)-4-[4-(1, 3-ジメチル-5-ピラゾリル)-1-ピペラジニル] -2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン、3-{(2S, 4S)-4-[4-[1-(2-ピリジル)-5-ピラゾリル]-1-ピペラジニル] -2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン、3-{(2S, 4S)-4-[4-[3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-5-ピラゾリル]-1-ピペラジニル] -2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン、3-{(2S, 4S)-4-[4-[3-メチル-1-(3-メチルフェニル)-5-ピラゾリル]-1-ピペラジニル] -2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン、3-{(2S, 4S)-4-[4-[3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-5-ピラゾリル]-1-ピペラジニル] -2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン、3-{(2S, 4S)-4-[4-[1-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-5-ピラゾリル]-1-ピペラジニル] -2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン、3-{(2S, 4S)-4-[4-[1-(3-メトキシフェニル)-3-メチル-5-ピラゾリル]-1-ピペラジニル] -2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン、

3 - ((2 S, 4 S) - 4 - {4 - [1 - (4-メトキシフェニル) - 3-メチ
 ル-5-ピラゾリル] - 1-ピペラジニル} - 2-ピロリジニルカルボニル) -
 1, 3-チアゾリジン、3 - ((2 S, 4 S) - 4 - {4 - [1 - (2-クロロ
 フェニル) - 3-メチル-5-ピラゾリル] - 1-ピペラジニル} - 2-ピロリ
 5. ジニルカルボニル) - 1, 3-チアゾリジン、3 - ((2 S, 4 S) - 4 - {4
 - [1 - (3-クロロフェニル) - 3-メチル-5-ピラゾリル] - 1-ピペラ
 ジニル} - 2-ピロリジニルカルボニル) - 1, 3-チアゾリジン、3 - ((2
 S, 4 S) - 4 - {4 - [1 - (2-シアノフェニル) - 3-メチル-5-ピラ
 ゾリル] - 1-ピペラジニル} - 2-ピロリジニルカルボニル) - 1, 3-チア
 10. ゾリジン、3 - ((2 S, 4 S) - 4 - {4 - [1 - (3-シアノフェニル) -
 3-メチル-5-ピラゾリル] - 1-ピペラジニル} - 2-ピロリジニルカルボ
 ニル) - 1, 3-チアゾリジン、3 - ((2 S, 4 S) - 4 - {4 - [3-メチ
 ル-1-(2-ピリミジニル)-5-ピラゾリル] - 1-ピペラジニル} - 2-ピ
 ロリジニルカルボニル) - 1, 3-チアゾリジン、3 - ((2 S, 4 S) - 4
 15. - {4 - [3-メチル-1-(4-ピリミジニル)-5-ピラゾリル] - 1-ピ
 ペラジニル} - 2-ピロリジニルカルボニル) - 1, 3-チアゾリジン、3 -
 ((2 S, 4 S) - 4 - {4 - [1 - (2-イミダゾリル) - 3-メチル-5-
 ピラゾリル] - 1-ピペラジニル} - 2-ピロリジニルカルボニル) - 1, 3-
 チアゾリジン、3 - ((2 S, 4 S) - 4 - {4 - [3-メチル-1-(2-オ
 20. キサゾリル)-5-ピラゾリル] - 1-ピペラジニル} - 2-ピロリジニルカル
 ボニル) - 1, 3-チアゾリジン、3 - ((2 S, 4 S) - 4 - {4 - [3-ト
 リフルオロメチル-1-(2-ピリジル)-5-ピラゾリル] - 1-ピペラジニ
 ル} - 2-ピロリジニルカルボニル) - 1, 3-チアゾリジン、3 - { (2 S,
 4 S) - 4 - [4 - (4-メチル-1-フェニル-2-イミダゾリル) - 1-ピ
 25. ペラジニル] - 2-ピロリジニルカルボニル} - 1, 3-チアゾリジン、3 -
 ((2 S, 4 S) - 4 - {4 - [1 - (2-ピリジル) - 2-イミダゾリル] -
 1-ピペラジニル} - 2-ピロリジニルカルボニル) - 1, 3-チアゾリジン、
 3 - ((2 S, 4 S) - 4 - {4 - [1 - (3-ピリジル) - 2-イミダゾリ
 ル] - 1-ピペラジニル} - 2-ピロリジニルカルボニル) - 1, 3-チアゾリ

{ 4 - [2 - メチル - 5 - (2 - ピリジル) - 4 - チアゾリル] - 1 - ピペラジ
 ニル } - 2 - ピロリジニルカルボニル) - 1, 3 - { (2 S,
 4 S) - 4 - [4 - (2 - メチル - 5 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イ
 ル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル } - 1, 3 - チアゾリ
 5 ジン、 3 - { (2 S, 4 S) - 4 - [4 - [2 - メチル - 5 - (2 - ピリジル)
 - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカ
 ルボニル) - 1, 3 - チアゾリジン、 3 - { (2 S, 4 S) - 4 - [4 - (4 -
 シアノ - 1 - ナフチル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル }
 - 1, 3 - チアゾリジン、 3 - { (2 S, 4 S) - 4 - [4 - (4 - クロロ - 1
 10 - ナフチル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル } - 1, 3 -
 チアゾリジン、 3 - { (2 S, 4 S) - 4 - [4 - (4 - トリフルオロメチル -
 1 - ナフチル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル } - 1, 3 -
 チアゾリジン、 3 - { (2 S, 4 S) - 4 - [4 - (4 - トリフルオロメチル
 - 1 - イソキノリル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル } -
 15 1, 3 - チアゾリジン、 3 - { (2 S, 4 S) - 4 - [4 - (3 - シアノ - 4 -
 キノリル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル } - 1, 3 - チ
 アゾリジン、 3 - { (2 S, 4 S) - 4 - [4 - (2 - シアノ - 8 - メトキシ -
 4 - キノリル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル } - 1, 3 -
 チアゾリジン、 3 - { (2 S, 4 S) - 4 - [4 - (7 - クロロ - 2 - トリフ
 20 ルオロメチル - 4 - キノリル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボ
 ニル } - 1, 3 - チアゾリジン、 3 - { (2 S, 4 S) - 4 - [4 - (2 - トリ
 フルオロメチル - 7 - ヒドロキシ - 4 - キノリル) - 1 - ピペラジニル] - 2 -
 ピロリジニルカルボニル } - 1, 3 - チアゾリジン、 3 - { (2 S, 4 S) - 4 -
 - { 4 - [2, 7 - ビス (トリフルオロメチル) - 4 - キノリル] - 1 - ピペラ
 25 ジニル } - 2 - ピロリジニルカルボニル } - 1, 3 - チアゾリジン、 3 - { (2
 S, 4 S) - 4 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - 5 - メトキシ - 4 - キノリ
 ル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル } - 1, 3 - チアゾリ
 ジン、 3 - { (2 S, 4 S) - 4 - [4 - (2 - シアノ - 4 - キナゾリニル) -
 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニルカルボニル } - 1, 3 - チアゾリジン、

3 - { (2 S, 4 S) - 4 - [4 - (2-トリフルオロメチル-1, 8-ナフチ
 リジン-4-イル) - 1-ピペラジニル] - 2-ピロリジニルカルボニル} - 1,
 3-チアゾリジン、3 - { (2 S, 4 S) - 4 - [4 - (2-トリフルオロメチ
 ル-1, 6-ナフチリジン-4-イル) - 1-ピペラジニル] - 2-ピロリジニ
 5 ルカルボニル} - 1, 3-チアゾリジン、3 - { (2 S, 4 S) - 4 - [4 -
 (1 H-インドール-2-イル) - 1-ピペラジニル] - 2-ピロリジニルカル
 ボニル} - 1, 3-チアゾリジン、3 - { (2 S, 4 S) - 4 - [4 - (1-フ
 ェニル-1 H-インドール-2-イル) - 1-ピペラジニル] - 2-ピロリジニ
 ルカルボニル} - 1, 3-チアゾリジン、3 - { (2 S, 4 S) - 4 - {4 -
 10 [1 - (2-ピリジル) - 1 H-インドール-2-イル] - 1-ピペラジニル}
 - 2-ピロリジニルカルボニル} - 1, 3-チアゾリジン、3 - { (2 S, 4
 S) - 4 - [4 - (3-メチル-1-フェニル-1 H-インドール-2-イル)
 - 1-ピペラジニル] - 2-ピロリジニルカルボニル} - 1, 3-チアゾリジン、
 3 - { (2 S, 4 S) - 4 - [4 - (1-フェニル-2-ベンズイミダゾリル)
 15 - 1-ピペラジニル] - 2-ピロリジニルカルボニル} - 1, 3-チアゾリジン、
 3 - { (2 S, 4 S) - 4 - {4 - [1 - (2-ピリジル) - 2-ベンズイミダ
 ゾリル] - 1-ピペラジニル} - 2-ピロリジニルカルボニル} - 1, 3-チア
 ゾリジン、3 - { (2 S, 4 S) - 4 - [4 - (5-シアノ-1-フェニル-2
 -ベンズイミダゾリル) - 1-ピペラジニル] - 2-ピロリジニルカルボニル}
 20 - 1, 3-チアゾリジン、3 - { (2 S, 4 S) - 4 - [4 - (5-メトキシ-
 1-フェニル-2-ベンズイミダゾリル) - 1-ピペラジニル] - 2-ピロリジ
 ニルカルボニル} - 1, 3-チアゾリジン、3 - { (2 S, 4 S) - 4 - [4 -
 (5-クロロ-1-フェニル-2-ベンズイミダゾリル) - 1-ピペラジニル]
 - 2-ピロリジニルカルボニル} - 1, 3-チアゾリジン、3 - { (2 S, 4
 S) - 4 - [4 - (6-シアノ-1-フェニル-2-ベンズイミダゾリル) - 1
 -ピペラジニル] - 2-ピロリジニルカルボニル} - 1, 3-チアゾリジン、3
 - { (2 S, 4 S) - 4 - [4 - (6-メトキシ-1-フェニル-2-ベンズイ
 ミダゾリル) - 1-ピペラジニル] - 2-ピロリジニルカルボニル} - 1, 3-
 チアゾリジン、3 - { (2 S, 4 S) - 4 - [4 - (6-クロロ-1-フェニル

{ 4 - [5 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 -
 イル] ピペリジノ } - 2 - ピロリジニルカルボニル) - 1, 3 - チアゾリジン、
 3 - { (2 S, 4 S) - 4 - [4 - (5 - フェニル - 4 - オキサゾリル) ピペリ
 ジノ] - 2 - ピロリジニルカルボニル } - 1, 3 - チアゾリジン、 3 - { (2 S,
 5 4 S) - 4 - [4 - (2 - メチル - 5 - フェニル - 4 - オキサゾリル) ピペリジ
 ノ] - 2 - ピロリジニルカルボニル } - 1, 3 - チアゾリジン、 3 - { (2 S,
 4 S) - 4 - { 4 - [5 - (2 - ピリジル) - 4 - オキサゾリル] ピペリジノ }
 - 2 - ピロリジニルカルボニル) - 1, 3 - チアゾリジン、 3 - { (2 S, 4
 S) - 4 - { 4 - [2 - メチル - 5 - (2 - ピリジル) - 4 - オキサゾリル] ピ
 10 ペリジノ } - 2 - ピロリジニルカルボニル) - 1, 3 - チアゾリジン、 3 -
 { (2 S, 4 S) - 4 - [4 - (5 - フェニル - 4 - イソオキサゾリル) ピペリ
 ジノ] - 2 - ピロリジニルカルボニル } - 1, 3 - チアゾリジン、 3 - { (2 S,
 4 S) - 4 - { 4 - [5 - (2 - ピリジル) - 4 - イソオキサゾリル] ピペリジ
 ノ } - 2 - ピロリジニルカルボニル) - 1, 3 - チアゾリジン、 3 - { (2 S,
 15 4 S) - 4 - [4 - (5 - フェニル - 4 - チアゾリル) ピペリジノ] - 2 - ピロ
 リジニルカルボニル } - 1, 3 - チアゾリジン、 3 - { (2 S, 4 S) - 4 -
 [4 - (2 - メチル - 5 - フェニル - 4 - チアゾリル) ピペリジノ] - 2 - ピロ
 リジニルカルボニル } - 1, 3 - チアゾリジン、 3 - { (2 S, 4 S) - 4 -
 { 4 - [5 - (2 - ピリジル) - 4 - チアゾリル] ピペリジノ } - 2 - ピロリジ
 20 ニルカルボニル) - 1, 3 - チアゾリジン、 3 - { (2 S, 4 S) - 4 - { 4 -
 [2 - メチル - 5 - (2 - ピリジル) - 4 - チアゾリル] ピペリジノ } - 2 - ピ
 ロリジニルカルボニル) - 1, 3 - チアゾリジン、 3 - { (2 S, 4 S) - 4 -
 [4 - (2 - フェニル - 1 - ピロリル) ピペリジノ] - 2 - ピロリジニルカルボ
 ニル) - 1, 3 - チアゾリジン、 3 - { (2 S, 4 S) - 4 - { 4 - [2 - (2
 25 - ピリジル) - 1 - ピロリル] ピペリジノ } - 2 - ピロリジニルカルボニル) -
 1, 3 - チアゾリジン、 3 - { (2 S, 4 S) - 4 - [4 - (2 - フェニル - 1
 - イミダゾリル) ピペリジノ] - 2 - ピロリジニルカルボニル } - 1, 3 - チア
 ゾリジン、 3 - { (2 S, 4 S) - 4 - { 4 - [2 - (2 - ピリジル) - 1 - イ
 - イミダゾリル] ピペリジノ } - 2 - ピロリジニルカルボニル) - 1, 3 - チアゾリ

ジン、3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-メチル-2-フェニル-1-イミダゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン、3-{(2S, 4S)-4-[4-[4-メチル-2-(2-ピリジル)-1-イミダゾリル] ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-

5 チアゾリジン、3-{(2S, 4S)-4-[4-[1-(4-メチルフェニル)-1H-テトラゾール-5-イル] ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン、3-{(2S, 4S)-4-[4-[1-(2-フルオロフェニル)-1H-テトラゾール-5-イル] ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン、3-{(2S, 4S)-4-

10 {4-[1-(3-フルオロフェニル)-1H-テトラゾール-5-イル] ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン、3-{(2S, 4S)-4-[4-[1-(2-ピリジル)-1H-テトラゾール-5-イル] ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン、3-

15 { (2S, 4S)-4-[4-(1-フェニル-2-ベンズイミダゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン、3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-1-フェニル-2-ベンズイミダゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン、

20 3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-クロロ-1-フェニル-2-ベンズイミダゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン、3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-メトキシ-1-フェニル-2-ベンズイミダゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン、3-

25 チアゾリジン、3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-クロロ-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン、3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-2-ベンゾチアゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン、3-

4 S) - 4 - [4 - (6-シアノ-2-オキサゾロ[4, 5-b]ピリジル) ピペリジノ] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン、3 - { (2 S, 4 S) - 4 - [4 - (2-フェニル-1-ベンズイミダゾリル) ピペリジノ] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン、3 - { (2 S, 4 S) - 4 - [4 - (5-トリフルオロメチル-2-フェニル-1-ベンズイミダゾリル) ピペリジノ] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン、3 - { (2 S, 4 S) - 4 - [4 - (5-シアノ-2-フェニル-1-ベンズイミダゾリル) ピペリジノ] - 2 - ピロリジニルカルボニル} - 1, 3 - チアゾリジン。

10 また、比較化合物1として3-L-リジル-1, 3-チアゾリジン・2トリフルオロ酢酸塩を以下の方法により合成した。

実施例7(1)のレジン1209mgに50%トリフルオロ酢酸/ジクロロメタン8mLを加え、2時間攪拌した。レジンを濾去し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をISOLUTE FLUSH C18により精製することにより表題化合物280mgを得た。

MS (ESI) m/z 218 [MH]⁺

本発明の化合物は以下に示す実験例1により、強力なDPP-IV阻害活性を示した。

実験例1 (血漿DPP-IV阻害活性)

20 蛍光アッセイ法により、表10の条件で、ヒト及びラットの血漿DPP-IV阻害活性を測定した。DPP-IV特異的な蛍光基質としてGly-Pro-MCA(ペプチド研)を用い、種々濃度の被験物質を含む下記組成の反応液を室温で60分間インキュベーションし、計測(SPECTRA FLUOR、TECAN社)される蛍光強度(Excitation 360 nm/Emission 465 nm)をDPP-IV活性とした。

表 10

| | |
|----------------------------|-----------------|
| ラットあるいはヒト血漿（10倍希釈液） | 20 μ L／ウェル |
| 蛍光基質（100 μ mol/L） | 20 μ L／ウェル |
| 被験物質 | 20 μ L／ウェル |
| 緩衝液（0.003% Brij-35 含有 PBS） | 140 μ L／ウェル |
| 全量 | 200 μ L／ウェル |

溶媒添加群に対する阻害率を算出し、IC₅₀値をロジスティック解析により求めた。

- 5 以上の方針により求めた本発明の血漿DPP-IV阻害活性のIC₅₀値を表1-1および1-2に示す。

表 1 1

| 実施例化合物番号 | ヒト血漿D P P - I V | ラット血漿D P P - I V |
|----------|-----------------------------|-----------------------------|
| | 阻害活性 I C ₅₀ (nM) | 阻害活性 I C ₅₀ (nM) |
| 5 | 28 | 19 |
| 6 | 34 | 29 |
| 7 | 15 | 13 |
| 13 | 66 | 40 |
| 14 | 29 | 18 |
| 28 | 35 | 49 |
| 比較化合物 1 | 856 | 719 |

表 1 2

| 実施例化合物番号 | ヒト血漿D P P - I V | ラット血漿D P P - I V |
|----------|-----------------------------|-----------------------------|
| | 阻害活性 I C ₅₀ (nM) | 阻害活性 I C ₅₀ (nM) |
| 40 | 0. 63 | 0. 72 |
| 48 | 0. 25 | 0. 37 |
| 55 | 0. 24 | 0. 30 |
| 56 | 0. 91 | 1. 17 |

なお、比較化合物 1 は WO 99/61431 公報に包含される化合物であるが、

表 1 1 に示すように血漿D P P - I V 阻害活性は十分ではない。

また、表 1 3 に示すように、特表平9-509921号公報の化合物及び WO

99/61431 公報の化合物の血漿D P P - I V 阻害活性は十分ではない。

表 1 3

| 公知化合物 | ヒト血漿DPP-IV |
|---------------------------|---------------------------|
| | 阻害活性IC ₅₀ (nM) |
| (S) - 2-シアノ-1-L-プロリルピロリジン | |
| ・塩酸塩 | 2. 9 |
| 3-L-プロリル-1, 3-チアゾリジン | 538 |

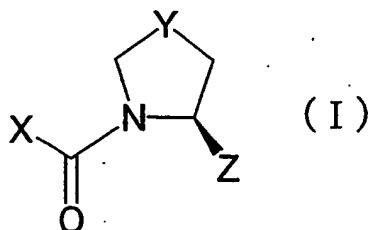
産業上の利用可能性

以上の実験例及び各種の薬理実験から、本発明化合物は、強力なDPP-IV
5 阻害活性を示し、糖尿病の予防、治療、又は、肥満の予防、治療に有用である。

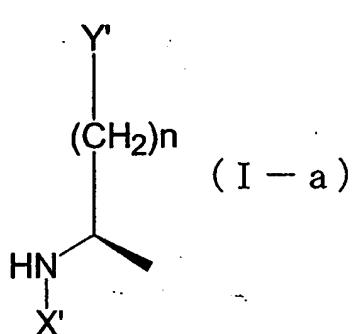
本出願は日本で出願された特願2001-279084および特願2001-
304650を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含するものであ
る。

請求の範囲

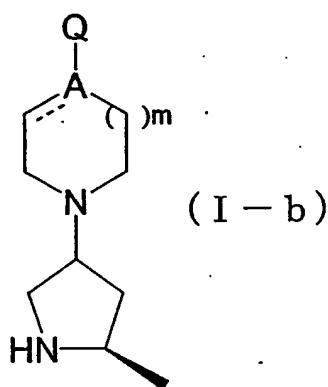
1. 一般式 (I) :



[式中、Xは下式]



又は



[式中、mは1又は2の整数を示し、

5 nは1～5までの整数を示し、

X'は水素原子又は置換基を有してもよいアルキルを示し、

Y'は $-NR^1R^2$ (R^1 は置換基を有してもよいアリール又は置換基を有してもよいヘテロアリールを示し、 R^2 は水素原子、置換基を有してもよいアルキル、置換基を有してもよいアリール、置換基を有してもよいアリールアルキル、置換

10 基を有してもよいヘテロアリール又は置換基を有してもよいヘテロアリールアルキルを示すか、又は互いに結合して、炭素及び少なくとも1個の窒素を有しさらに他のヘテロ原子を有していてもよく、かつ置換基を有してもよいヘテロサイクルを形成してもよく、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が置換又は縮合していてもよい。) を示し、

15 は、単結合又は二重結合を示し、

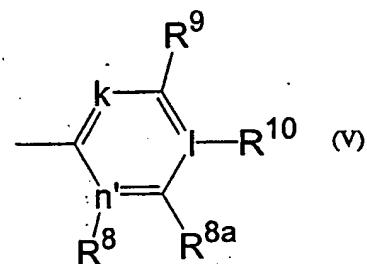
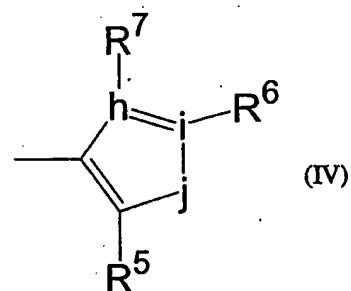
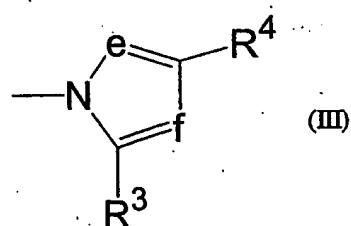
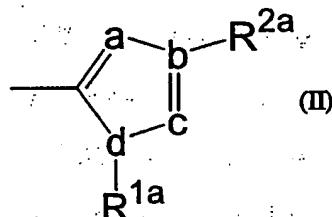
Aは炭素原子又は窒素原子を示し、

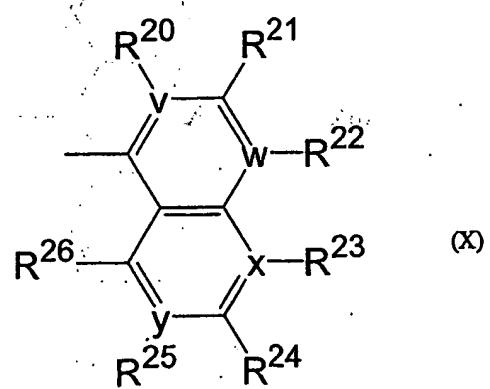
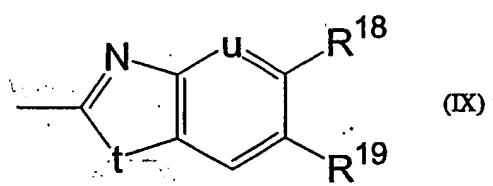
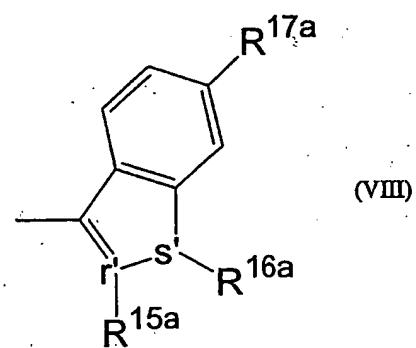
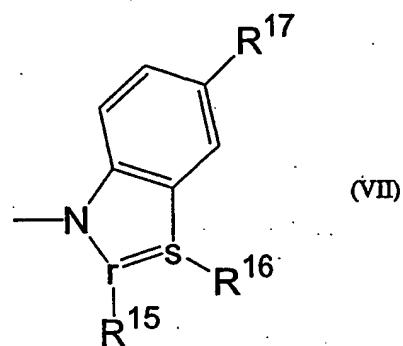
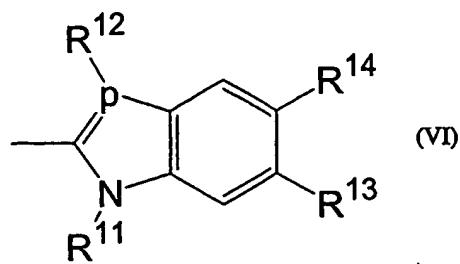
ただし、i) Aが炭素原子を示す場合、Aは水酸基、カルボキシ又はアルコキシカルボニルで置換されていてもよく、ii) Aが窒素原子を示す場合、

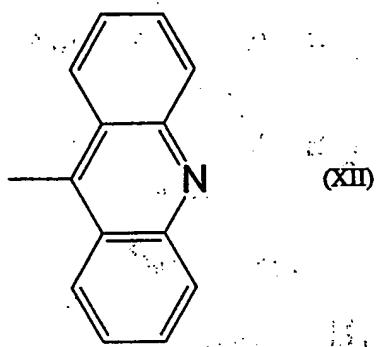
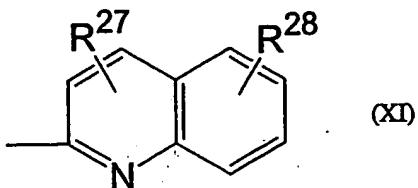
は単結合を示し、

Qは下式 (I I) ~ (X I I) で表される化合物から選ばれるアリールまたはヘ

5 テロアリールである；







ただし、

- (i) 式 (I I) 中、a、b、c 及びd は、1～3 個が窒素原子であり、かつ残りが炭素原子であるか、あるいはすべてが窒素原子であり、
- 5 R^{1a} は、アルキル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、イミダゾリルまたはオキサゾリルであり、これらの基はそれぞれ1 または2 以上のアルキル、アルコキシ、ハロゲンまたはシアノで置換されていてもよく、
- R^{2a} は水素原子、アルキルまたはハロアルキルであり、ただし、
- 10 (i - 1) b が窒素原子のときはR^{2a} は存在せず、
- (i - 2) c およびd が共に窒素原子であり、a およびb が共に炭素原子であり、R^{1a} がフェニルであり、かつR^{2a} がアルキルであるときは、R^{1a} は、上記の置換基を1 または2 以上有し、
- 15 (i - 3) a およびd が共に窒素原子であり、b およびc が共に炭素原子であり、かつR^{1a} が置換基を有しないフェニルであるときは、R^{2a} は、アルキルまたはハロアルキルであり、
- (i - 4) a、b、c 及びd がすべて窒素原子であり、かつR^{1a} がフェニルであるときは、①式 (I - b) のA は炭素原子であり、かつR^{1a} は上記置換基を有しないか、あるいは②R^{1a} はアルキルまたはハロゲンで1 または2 以上置換される
- 20 かのいずれかであり、

(ii) 式 (I I I) 中、e 及び f は一方が窒素原子であり、他方が炭素原子であるか、あるいは共に炭素原子であり、

R³及びR⁴は、同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子、アルキル、フェニルまたはピリジルであり、

- 5 (iii) 式 (IV) 中、j は硫黄原子、酸素原子または窒素原子であり、h 及び i は、同じでも異なっていてもよく、それぞれ窒素原子又は炭素原子であり、

R⁵及びR⁷は、同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子、フェニルまたはピリジルであり（ただし、h が窒素原子のときはR⁷は存在しない）、

- 10 R⁶は、水素原子またはアルキルであり（ただし、i が窒素原子のときはR⁶は存在しない）、

(iv) 式 (V) 中、k、l 及び n' は、同じでも異なっていてもよく、それぞれ炭素原子又は窒素原子であり、ただし、少なくともひとつは炭素原子であり、

R⁸は、水素原子、フェニル、ピリジルまたはニトロであり（ただし、n' が窒

- 15 素原子のときはR⁸は存在しない）、

R^{8a}は水素原子またはフェニルであり、

R⁹は、水素原子、ハロアルキルまたはシアノであり、

R¹⁰は、水素原子またはシアノであり（ただし、l が窒素原子のときはR¹⁰は存在しない）、ただし、

- 19 (iv-1) k および n' が共に窒素原子のときは、①式 (I - b) の A は窒素原子であり、かつ R^{8a}、R⁹ 及び R¹⁰ はすべて水素原子であるか、または②R^{8a} はフェニルであり、かつ R⁹ はハロアルキルであるかのいずれかであり、

(iv-2) k、l 及び n' がすべて炭素原子であるときは、R⁸ はフェニルまたはピリジルであり、

- 25 (iv-3) k が窒素原子であり、かつ l および n' が共に炭素原子であるときは、①R⁸ はフェニルまたはニトロであるか、あるいは②R⁹ はシアノであるかのいずれかであり、

(iv-4) l が窒素原子であるときは、k または n' のいずれか 1 個が窒素原子

であり、

(v) 式 (VI) 中、p は、窒素原子または炭素原子であり、

R^{11} は、水素原子、フェニルまたはピリジルであり（ただし、p が窒素原子であるとき、 R^{11} はフェニルまたはピリジルである）、

5 R¹² は、水素原子またはアルキルであり（ただし、p が窒素原子のときは R¹² は存在しない）、

R^{13} 及び R^{14} は、共に水素原子であるが、あるいはいずれか 1 個が水素原子であり、かつ残りがシアノ、アルコキシまたはハロゲンであり、

10 (vi) 式 (VII) 中、r 及び s は、1 個が窒素原子であり、残りが炭素原子で
あり、

R^{15} は、水素原子、アルキルまたはフェニルであり（ただし、r が窒素原子のときは R^{15} は存在しない）、

R^{16} は、水素原子またはアルキルであり（ただし、s が窒素原子のときは R^{16} は存在しない）、

15 R¹⁷ は、水素原子、ハロアルキルまたはシアノであり、

(vii) 式 (VIII) 中、r' 及び s' は同じでも異なっていてもよく、それ
ぞれ炭素原子又は窒素原子であり、ただし、少なくともひとつは窒素原子であり、

R^{15a} は、水素原子、アルキルまたはフェニルであり（ただし、r' が窒素原子のときは R^{15a} は存在しない）、

20 R^{16a} は、水素原子またはアルキルであり（ただし、r' および s' が共に窒素
原子であるときは、 R^{16a} は水素原子である）、

R^{17a} は、水素原子、ハロアルキルまたはシアノであり、

(viii) 式 (IX) 中、t は、硫黄原子または酸素原子であり、

u は、炭素原子または窒素原子であり、

25 R^{18} および R^{19} は、共に水素原子であるか、あるいはいずれか 1 個が水素原子で
あり、かつ残りがシアノ、アルコキシまたはハロゲンであり、ただし、

(viii-1) u が炭素原子であるときは、 R^{18} および R^{19} のいずれか 1 個は、シ
アノ、アルコキシまたはハロゲンであり、

(viii-2) tが硫黄原子であるときは、式(I-b)中のAは炭素原子であり、R¹⁹は水素原子であり、かつR¹⁸はメトキシまたはシアノであり、

(viii-3) 式(I-b)中のAが窒素原子であり、tが酸素原子であり、R¹⁹が水素原子であり、かつuが炭素原子であるときは、R¹⁸はアルコキシまたはハ

5 ロゲンであり、

(viii-4) 式(I-b)中のAが炭素原子であり、R¹⁹が水素原子であり、uが炭素原子であり、かつtが酸素原子のときは、R¹⁸はハロゲンであり、

(ix) 式(X)中、v、w、x及びyは、同じでも異なっていてもよく、それぞれ炭素原子又は窒素原子であり、ただし、少なくとも2つは炭素原子であり、

10 R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵及びR²⁶は、同じでも異なっていてもよく、1～3個がハロアルキル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、ヒドロキシ、シアノまたはハロゲンであり、残りが水素原子であり（ただし、vが窒素原子のときはR²⁰は存在せず、wが窒素原子のときはR²²は存在せず、xが窒素原子のときはR²³は存在せず、yが窒素原子のときはR²⁵は存在しない）、ただし、

(ix-1) vが窒素原子であり、かつw、x及びyがすべて炭素原子のときは、R²²はハロアルキルであり、

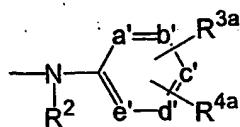
(ix-2) vおよびwが共に窒素原子であり、かつxおよびyが共に炭素原子のときは、R²¹はシアノであり、

15 (ix-3) wが窒素原子であり、かつv、x及びyがすべて炭素原子のときは、
 ①R²¹は水素原子であり、かつR²⁰はシアノであるか、②R²¹はハロアルキルであり、かつR²³はヒドロキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシまたは2, 2, 2-トリフルオロエトキシであるか、③R²¹はハロアルキルであり、かつR²³およびR²⁶は共にメトキシであるか、④R²¹はハロアルキルであり、かつR²⁴はヒドロキシ、クロロまたはトリフルオロメチルであるか、⑤R²¹はハロアルキルであり、かつR²⁵はヒドロキシまたはトリフルオロメトキシであるか、⑥R²¹はハロアルキルであり、かつR²⁶はメトキシであるか、あるいは⑦R²¹はシアノであり、かつR²³はメトキシであるかのいずれかであり、

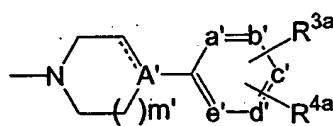
(x) 式 (X I) 中、R²⁷及びR²⁸は、同じでも異なっていてもよく、それぞれハロアルキルまたはアルコキシである。] から選ばれる置換基であり、Yはメチレン、ヒドロキシメチレン、硫黄原子、スルフィニル又はスルホニルを示し、

5. Zは水素原子又はシアノを示す；
ただし、Xが式 (I - a) で表される置換基である場合は、Zは水素原子である。] で表されるチアゾリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。
2. 一般式 (I - a) のY'が、-NR¹R² [R¹は置換基を有してもよいアリール又は置換基を有してもよいヘテロアリールを示し、R²は水素原子、置換基を有してもよいアルキル、置換基を有してもよいアリール、置換基を有してもよいアリールアルキル、置換基を有してもよいヘテロアリール又は置換基を有してもよいヘテロアリールアルキルを示すか、又は互いに結合して、1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでいてもよく、かつ置換基を有してもよいヘテロサイクルを形成してもよく、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が置換又は縮合していてもよい。] である請求項 1 に記載のチアゾリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。
3. 一般式 (I) のXが式 (I - a) で表される置換基であり、かつZが水素原子である請求項 1 または 2 に記載のチアゾリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。
20. 一般式 (I) のXが式 (I - b) で表される置換基である請求項 1 に記載のチアゾリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。
4. 一般式 (I) のXが式 (I - c) で表される置換基である請求項 1 に記載のチアゾリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

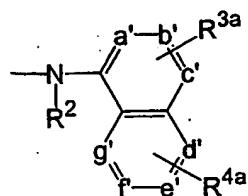
5. 一般式 (I - a) のY'が下式



(II-a)

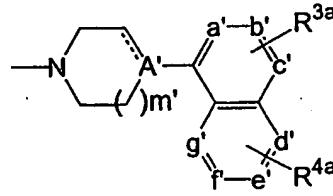


(II-b)



(II-c)

又は



(II-d)

[式中、

は、単結合又は二重結合を示し、

R^2 は請求項1と同義であり、

R^3a 及び R^4a は同一又は異なっていてもよく、それぞれ独立して水素原子、置換

5 基を有してもよいアルキル、置換基を有してもよいアリール、置換基を有しても

よいアリールアルキル、置換基を有してもよいヘテロアリール、置換基を有して

もよいヘテロアリールアルキル、ハログン、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、-

$NR^{5a}R^{6a}$ 、 $-NHSO_2R^{7a}$ 、 $-OR^{8b}$ 、 $-COOR^{9a}$ 、 $-CONHSO_2R$

10 10a 、 $-SO_2OR^{11a}$ 、 $-SO_2R^{12a}$ 又は $-CONR^{13a}R^{14a}$ (式中、 R^{5a} 、

R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 、 R^{12a} 、 R^{13a} 及び R^{14a} は同一又

は異なっていてもよく、それぞれ独立して水素原子、置換基を有してもよいアル

キル、置換基を有してもよいシクロアルキル、置換基を有してもよいシクロアル

キルアルキル、置換基を有してもよいアリール、置換基を有してもよいアリール

アルキル、置換基を有してもよいヘテロアリール、置換基を有してもよいヘテロ

15 アリールアルキル又はハロアルキルを示し、 R^{5a} と R^{6a} 、 R^{13a} と R^{14a} はそれ

ぞれ互いに結合して、炭素及び少なくとも1個の窒素を有しさらに他のヘテロ原

子を有していてもよく、かつ置換基を有してもよいヘテロサイクルを形成しても

よく、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が置換又は縮合し

ていてもよい。)を示し、()を含む構成要素は、()内に記載するものによること。

20 a' 、 b' 、 c' 、 d' 、 e' 、 f' および g' は全て炭素原子であるか、ある

いはいずれか1つ又は2つが窒素原子であり、かつ残りが炭素原子を示し、

m' は0、1、2又は3を示し、

A' は炭素原子または窒素原子を示し、

ただし、i) A' が炭素原子を示す場合、 A' は水酸基、カルボキシル又はアル

25 コキシカルボニルで置換されていてもよく、ii) A' が窒素原子を示す場合、

は、単結合を示す。]から選ばれる置換基である請求項3に記載のチアゾリジン

誘導体又はその医薬上許容される塩。

6. 一般式 (II-a)、(II-b)、(II-c) および (II-d) の R^{3a} 及び R^{4a} が、同一文は異なっていてもよく、それぞれ独立して水素原子、置換基を有してもよいアルキル、置換基を有してもよいアリール、置換基を有してもよいアリールアルキル、置換基を有してもよいヘテロアリール、置換基を有してもよいヘテロアリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、-NR^{5a}R^{6a}、-NHSO₂R^{7a}、-OR^{8b}、-COOR^{9a}、-CONHSO₂R^{10a}、-SO₂OR^{11a}、-SO₂R^{12a} 又は -CONR^{13a}R^{14a} (式中、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{10a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{13a} 及び R^{14a} は同一文
5 10 15 は異なっていてもよく、それぞれ独立して水素原子、置換基を有してもよいアルキル、置換基を有してもよいシクロアルキル、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル、置換基を有してもよいアリール、置換基を有してもよいアリールアルキル、置換基を有してもよいヘテロアリール、置換基を有してもよいヘテロアリールアルキル又はハロアルキルを示し、R^{5a} と R^{6a}、R^{13a} と R^{14a} はそれ
20 ぞれ互いに結合して 1 ~ 2 個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでいてもよ
く、かつ置換基を有してもよいヘテロサイクルを形成してもよく、このヘテロサイ
クルに置換基を有していてもよい芳香環が置換又は縮合していてもよい。) で
ある請求項 5 に記載のチアゾリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

7. Y が硫黄原子であり、かつ X' が水素原子である請求項 3 に記載のチアゾ
20 リジン誘導体誘導体又はその医薬上許容される塩。

8. Y が硫黄原子であり、X' が水素原子であり、かつ Y' が置換基を有して
いてもよいフェニルアミノ、2-ピリジルアミノ又は 4-(1-イソキノリル)
-1-ピペラジニルである請求項 3 に記載のチアゾリジン誘導体又はその医薬上
許容される塩。

25 9. 請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載のチアゾリジン誘導体又はその医薬上許容
される塩と薬理学上許容しうる担体とを含有する医薬組成物。

10. 請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載のチアゾリジン誘導体又はその医薬上許
容される塩を含有する DPP-IV 阻害剤。

11. 請求項1～8のいずれかに記載のチアゾリジン誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分とするDPP-IVが関与する疾患の治療剤。

12. DPP-IVが関与する疾患が糖尿病又は肥満である請求項11に記載の治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/09419

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D277/04, 417/12, 417/14, A61K31/4439, 31/496, 31/454,
A61P3/04, 3/10, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D277/04, 417/12, 417/14, A61K31/4439, 31/496, 31/454,
A61P3/04, 3/10, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|--------------|---|--------------------------|
| P, X P, Y | EP 1245568 A1 (Les Laboratoires Servier), 02 October, 2002 (02.10.02), Par. Nos. [0003], [0018]; example 73 & FR 2822826 A | 1-3, 9-12 5-8 |
| P, X P, Y | JP 2002-265439 A (Mitsubishi Pharma Corp.), 18 September, 2002 (18.09.02), Claims; examples 1 to 24 (Family: none) | 1-2, 9-12 3, 5-8 |
| P, X P, Y | WO 02/14271 A1 (Welfide Corp.), 21 February, 2002 (21.02.02), Claims; examples (Family: none) | 1, 4, 9-12 1, 4, 9-12 |

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

| | | |
|---|-----|--|
| * Special categories of cited documents: | "T" | later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "X" | document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date | "Y" | document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "&" | document member of the same patent family |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | | |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | | |

| | |
|---|--|
| Date of the actual completion of the international search 21 November, 2002 (21.11.02) | Date of mailing of the international search report 24 December, 2002 (24.12.02) |
|---|--|

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/09419

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|--------------|---|-----------------------|
| P, X P, Y | WO 02/068420 A1 (Boehringer Ingelheim Pharma KG), 06 September, 2002 (06.09.02), Page 2; compound (142); Claims (Family: none) | 1-3, 9-12 5-8 |
| P, X | WO 01/81337 A1 (Ferring B.V.), 01 November, 2001 (01.11.01), Page 2; examples 9 to 11, 116 to 118; Claims & AU 5053701 A | 1-3, 5-12 |
| Y | DE 19826972 A1 (OTTO-VON-GUERICKE-UNIVERSITAT MAGDEBURG; MARTIN-LUTHER-UNIVERSITAT HALLE- WITTENBERG), 23 December, 1999 (23.12.99), All pages (Family: none) | 1-3, 7, 9-12 |
| Y | EP 450352 A1 (Poli Industria Chimica S.p.A.), 09 October, 1991 (09.10.91), All pages (Family: none) | 1-3, 7, 9-12 |
| Y | US 5462928 A (New England Medical Center Hospitals, Inc.), 31 October, 1995 (31.10.95), Compounds stated in Fig. 2 & WO 91/16339 A1 & EP 610317 A1 & JP 7-504158 A | 1-3, 7, 9-12 |
| Y | WO 95/15309 A1 (Ferring B.V.), 08 June, 1995 (08.06.95), All pages & EP 731789 A1 & JP 9-509921 A & US 5939560 A | 1-3, 7, 9-12 |

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C1' C07D277/04, 417/12, 417/14, A61K31/4439, 31/496, 31/454, A61P3/04, 3/10, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C1' C07D277/04, 417/12, 417/14, A61K31/4439, 31/496, 31/454, A61P3/04, 3/10, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS(STN), CAOLD(STN), REGISTRY(STN), WPI/L(DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| PX | EP 1245568 A1 (LES LABORATORIES SERVIER) 2002.10.02 | 1-3, 9-12 |
| PY | [0003]、[0018]段落、EXAMPLE 73等を参照。 &FR 2822826 A | 5-8 |
| PX | JP 2002-265439 A (三菱ウェルファーマ株式会社) 2002.09.18 | 1-2, 9-12 |
| PY | 請求の範囲、実施例1-24等を参照。 (ファミリーなし) | 3, 5-8 |

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21.11.02

国際調査報告の発送日

24.12.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

榎原 貴子



4 P 3040

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

| C(続き) 関連すると認められる文献 | | 関連する請求の範囲の番号 |
|--------------------|---|--------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | |
| PX | WO 02/14271 A1 (ウェルファイド株式会社) 2002.02.21 | 1, 4, 9-12 |
| PY | 請求の範囲、実施例等を参照。 (ファミリーなし) | 1, 4, 9-12 |
| PX | WO 02/068420 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 2002.09.06 | 1-3, 9-12 |
| PY | 第2頁、化合物(142)、請求の範囲等を参照。 (ファミリーなし) | 5-8 |
| PX | WO 01/81337 A1 (FERRING B. V.) 2001.11.01 第2頁、EXAMPLE 9-11, 116-118、請求の範囲等を参照。 &AU 5053701 A | 1-3, 5-12 |
| Y | DE 19826972 A1 (OTTO-VON-GUERICKE-UNIVERSITAT MAGDEBURG; MARTIN-LUTHER-UNIVERSITAT HALLE-WITTENBERG) 1999.12.23 全頁を参照。 (ファミリーなし) | 1-3, 7, 9-12 |
| Y | EP 450352 A1 (POLI INDUSTRIA CHIMICA S. P. A.) 1991.10.09 全頁を参照。 (ファミリーなし) | 1-3, 7, 9-12 |
| Y | US 5462928 A (NEW ENGLAND MEDICAL CENTER HOSPITALS, INC.) 1995.10.31 FIG. 2に記載の化合物等を参照。 &WO 91/16339 A1 &EP 610317 A1 &JP 7-504158 A | 1-3, 7, 9-12 |
| Y | WO 95/15309 A1 (FERRING B. V.) 1995.06.08 全頁を参照。 &EP 731789 A1 &JP 9-509921 A &US 5939560 A | 1-3, 7, 9-12 |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.